

101445,799

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002年2月14日 (14.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/12189 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/42, 333/70, 401/12, 405/12, 409/12, 495/04, 211/46, 235/06, 407/12, 311/66, 311/12, 317/68, 241/44, 217/26, 215/48, 333/68, 295/14, C07C 255/58, A61K 31/343, 31/404, 31/381, 31/455, 31/4184, 31/352, 31/37, 31/36, 31/498, 31/4725, 31/472, 31/4709, 31/47, A61P 43/00, 29/00, 37/00, 29/00

大槻真希夫 (OHTSUKI, Makio) [JP/JP], 千葉健治 (CHIBA, Kenji) [JP/JP]; 〒358-0026 埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウエルファイド株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06852

(22) 国際出願日: 2001年8月9日 (09.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-241934 2000年8月9日 (09.08.2000) JP

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCT gazetteの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

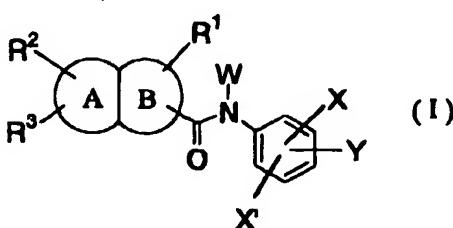
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ウエルファイド株式会社 (WELFIDE CORPORATION) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 牛尾博之 (USHIO, Hiroyuki) [JP/JP], 内藤洋一郎 (NAITO, Youichiro) [JP/JP]; 〒871-8550 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 ウエルファイド株式会社 開発研究所内 Fukuoka (JP), 杉山直樹 (SUGIYAMA, Naoki) [JP/JP], 川口貴史 (KAWAGUCHI, Takafumi) [JP/JP].

(54) Title: FUSED BICYCLIC AMIDE COMPOUNDS AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: 締合二環性アミド化合物およびその医薬用途



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I) wherein the ring A represents benzene, cyclohexane, pyridine, piperidine, a derivative thereof, imidazole, a derivative thereof, etc.; the ring B represents benzene, cyclohexane, pyrrole, a derivative thereof, furan, thiophene, etc.; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represent each hydrogen, alkyl, halogeno, hydroxy, alkoxy, etc.; W represents hydrogen, alkyl or hydroxycarbonylalkyl; X represents halogeno, cyano, nitro, etc.; X' represents hydrogen, halogeno, etc.; and Y represents alkyl, hydroxyalkyl, hydroxycarbonylalkyl, aminoalkyl, etc.; salts thereof and drugs comprising these compounds. Because of having an excellent effect of inhibiting activated lymphocyte proliferation, these compounds are useful as preventives or remedies for various autoimmune diseases.

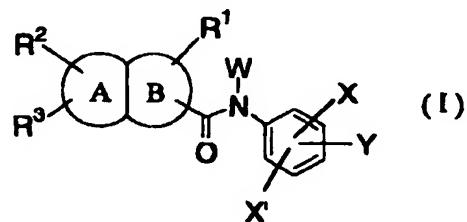
[統計有]

WO 02/12189 A1



## (57) 要約:

本発明は、一般式 (I)



(式中、環Aはベンゼン、シクロヘキサン、ピリジン、ピペリジンまたはその誘導体、イミダゾールまたはその誘導体等を、環Bはベンゼン、シクロヘキサン、ピロールまたはその誘導体、フラン、チオフェン等を、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は水素、アルキル、ハロゲン、水酸基、アルコキシ等を、Wは水素、アルキル、ヒドロキシカルボニルアルキルを、Xはハロゲン、シアノ、ニトロ等を、X'は水素、ハロゲン等を、Yはアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アミノアルキル等を示す。) で表される化合物またはその塩、および当該化合物からなる医薬を提供する。本発明化合物は優れた活性化リンパ球増殖抑制作用を示し、各種自己免疫疾患の予防または治療薬として有用である。

## 明細書

## 縮合二環性アミド化合物およびその医薬用途

## 技術分野

本発明は、医薬、特に自己免疫疾患の予防または治療剤として有用な縮合二環

5 性アミド化合物およびその医薬としての用途に関する。

## 背景技術

自己免疫疾患は、本来、自己には反応しないはずのリンパ球が、自己反応性を獲得したため、あるいは胸腺内などで自己反応性リンパ球が完全に除去されなかつたために誘発されると考えられている。なかでも、慢性関節リウマチ (R.A.)

10 は、自己の関節に多く存在する I I 型コラーゲンに対して、リンパ球、特に T 細胞および B 細胞が免疫反応を示すことによって誘発されると考えられており、関節部位への T 細胞、 B 細胞の浸潤、これらの細胞の関節部位での活性化および増殖に加えて、症状が進行すると関節内の滑膜細胞が異常増殖し、関節破壊に至る重篤な疾患である。また、 R.A. 患者の関節組織内には多数の活性化リンパ球が浸潤していることから、活性化リンパ球が R.A. の病態の成立あるいは進行に重要な役割を担っていると考えられている。

通常、抗原によってリンパ球が活性化された場合には、リンパ球の中の 1 型ヘルパー T 細胞 (T h 1 細胞) がインターロイキン 2 (IL-2) 、インターフェロン- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) などのサイトカインを産生し、産生された IL-2 および IFN- $\gamma$  によって、リンパ球、特に T 細胞が増殖および分化することが知られている。しかし、 R.A. 患者の関節組織内では活性化リンパ球が多数存在するにもかかわらず、 IL-2 のレベルは非常に低いことから、 IL-2 以外のリンパ球増殖因子の存在が予想されていた [ ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディスン (Journal of Experimental Medicine) 、 168 卷、 1573 頁、 1988 年] 。

近年、リンパ球 (T および B 細胞) の増殖および分化を促進する新しいサイトカインとして、インターロイキン 15 (IL-15) がクローニングされた [ サ

イエンス (Science) 、264巻、965頁、1994年]。IL-15受容体は、IL-15に特異的な $\alpha$ 鎖と、IL-15およびIL-2に共通の $\beta$ 鎖、ならびにIL-15、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9およびIL-13の受容体に共通の $\gamma$ 鎖から構成されていることが明らかにされた〔エンボ・ジャーナル (EMBO Journal) 、13巻、2822頁、1994年、エンボ・ジャーナル (EMBO Journal) 、14巻、3654頁、1995年〕。なお、 $\beta$ 鎖、 $\gamma$ 鎖の下流には、JAK1、JAK3に代表されるチロシンキナーゼ (tyrosin kinase) を介するシグナルransダクション経路が存在することも解明されている〔サイエンス (Science) 、266巻、1782頁、1994年〕。したがって、IL-15とIL-15受容体の結合によって誘導される薬理活性としては、IL-2とIL-2受容体の結合によるものと、ほぼ同質のリンパ球の増殖促進作用であると予想される。また、IL-2およびIL-9の産生細胞はT細胞、特に抗原で活性化されたヘルパーT細胞であるのに対して、IL-7の産生細胞はストローマ細胞が主であり、一方、IL-15の産生細胞は、マクロファージ、樹状細胞、滑膜細胞などであることが報告されている〔サイエンス (Science) 、264巻、965頁、1994年〕。最近、RA患者の滑液中に著しく高い濃度のIL-15が存在することが報告され、RAにおける関節部位での活性化リンパ球の増殖には、IL-15が増殖因子として重要な役割をしていることが示唆されている。また、IL-15は活性化リンパ球の増殖促進活性以外に、T細胞の炎症部位への遊走の促進作用、メモリーT細胞の活性化、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor ; TNF) - $\alpha$ などの炎症性サイトカインの産生促進作用などの多くの活性を併せ持つことが報告され〔ネイチャー・メディシン (Nature medicine) 、3巻、189頁、1997年〕、クローン病、全身性エリテマトーデスにおけるループス腎炎などの種々の自己免疫疾患においても、発症および進行の過程で重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。

以上のことから、RAに代表される自己免疫疾患の症状の改善には、特にIL-15依存性の活性化リンパ球の増殖を抑制することが有効であると考えられる。

従来、自己免疫疾患、特にR Aの治療剤としては、金剤、ペニシラミン、ブシラミン、アザチオプリン、シクロフォスファミド、メトトレキセート等の薬剤が汎用されてきた。これらは、関節内の滑膜細胞の増殖を抑制する効果を有するが、いずれも核酸の代謝拮抗阻害作用を有することから、長期間の服用によって造血

5 障害、消化器障害などの副作用が高頻度に発現し、易感染性などの問題も有しており、治療上満足すべきものではなかった。また、これらの疾患には、副腎皮質ステロイドが有効性を示すが、本剤の使用に伴って、ムーンフェイス、副腎機能低下さらには大腿骨骨頭壊死など重篤な副作用が発現する。また、米国において抗リウマチ薬として承認されたレフルノマイドは、優れた治療効果を示すものの、

10 長い血中消失半減期を有し、消化器障害、肝臓障害、皮疹などの副作用を有することが報告されており〔ランセット (The Lancet)、第353巻、259-266頁 (1999年)〕、臨床上、さらに優れた治療剤が望まれている。

したがって、従来の薬剤と比べて優れた治療効果を示し、かつ副作用の少ないR Aなどの自己免疫疾患治療剤のニーズは極めて高いと考えられる。

15 前述の通り、関節組織における活性化リンパ球の増殖がR Aの関節炎の進行に大きく関与しており、また、この活性化リンパ球の増殖にはIL-15が関与していることが示唆されていることから、IL-15受容体 (IL-2に共通の $\beta$ 、 $\gamma$ 鎖、およびIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13およびIL-15に共通の $\alpha$ 鎖) からのチロシンキナーゼを介するシグナルransductionを抑制する化合物が、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患の予防または治療に優れた効果を示すと考えられる。さらに、上述のような作用に加えて、IL-15そのものの産生あるいはIL-15によって誘導されるTNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインの産生を抑制する化合物は、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患の予防または治療により優れた効果を示すと考えられる。しかしながら、

20 IL-15に注目した活性化リンパ球増殖抑制作用を有する化合物の自己免疫疾患治療剤あるいはR A治療剤としての研究については、今のところ報告されていない。

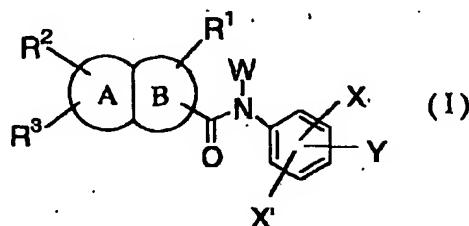
ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 21巻、1178-1181頁 (1978年) には駆虫薬としての1-ヒドロキシナフトアミド誘導体が、また、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry) 20巻、826-829頁 (1977年) あるいはWO 94/05649にはサリチルアミド誘導体あるいは抗菌薬としてのヒドロキシクマリン誘導体がそれぞれ開示されている。また、WO 99/41239にはB細胞阻害剤としてのキノリンあるいはインドール誘導体が開示されている。しかしながら、これらの化合物のIL-15に注目した活性化リンパ球増殖抑制作用については何ら開示されていない。

10 本発明者等は上記の状況を鑑み鋭意検討を行った結果、下記の一般式により表される縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩が、抗原あるいはマイトージェンの存在下あるいは非存在下において、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15等のサイトカインを添加した場合のリンパ球 (T細胞、B細胞)、マクロファージなどの種々の免疫担当細胞の増殖、分化などを誘導するようなサイトカイン応答性を抑制することを見出した。なかでも、活性化されたリンパ球のIL-15依存性の増殖を抑制し、IL-15によって誘導される炎症性サイトカイン、すなわちIL-1、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18、TNF- $\alpha$ 等の産生を抑制することを見出し、本発明を完成するに至った。

15 20 発明の開示

すなわち、本発明は以下の通りである。

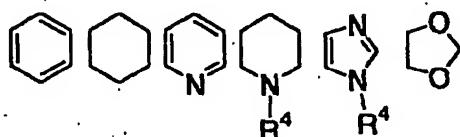
(1) 一般式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ハロゲン、水酸基、アルコキシまたは置換基を有していてもよいアミノを示す。

環Aは、式

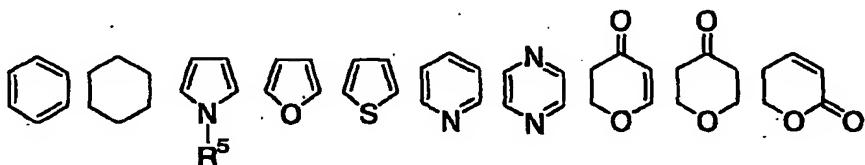
5



(式中、R<sup>4</sup> は、水素、アルキルまたはアシルを示す。) により表されるベンゼン、シクロヘキサン、ピリジン、ピペリジンまたはその誘導体、イミダゾールまた

10 たはその誘導体または1, 3-ジオキソランを示す。

環Bは、式



15 (式中、R<sup>5</sup> は水素、アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。) により表されるベンゼン、シクロヘキサン、ピロールまたはその誘導体、フラン、チオフェン、ピリジン、ピラジン、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-オン、2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オンまたは5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オンを示す。

Wは水素、アルキルまたはヒドロキシカルボニルアルキルを示す。

Xはハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルケニル、アルキニルまたはハロアル

キルを示す。

X' は水素、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

Yはハロゲン、

アルキル、

5 ヒドロキシアルキル、

ヒドロキシカルボニルアルキル、

置換基を有していてもよいアミノアルキル、

水酸基、

アルコキシ、

10 ハロアルコキシ、

アリールオキシ、

シクロアルキルオキシ、

置換基を有していてもよいアザシクロアルキルオキシ、

ヒドロキシアルコキシ、

15 ヒドロキシカルボニルアルコキシ、

置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、

メルカブト、

アルキルチオ、

ヒドロキシアルキルチオ、

20 ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、

置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ、または

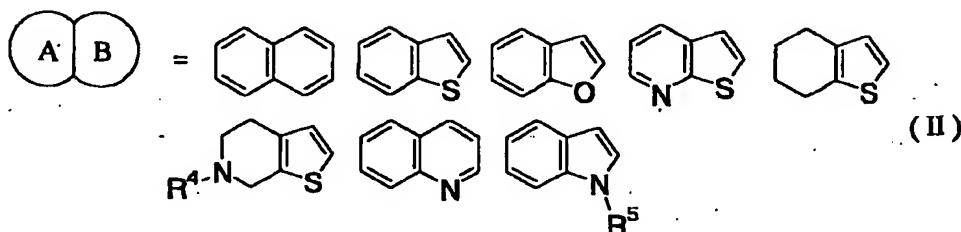
基N (Z<sup>2</sup>) (Z<sup>3</sup>)

(基中、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキシアルキルまたは置換基を有していてもよいアミノアルキルを示すか、あるいは

25 Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> が隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成する基を示す。) を示す。)

により表される縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

(2) 環A-Bが下記式



5

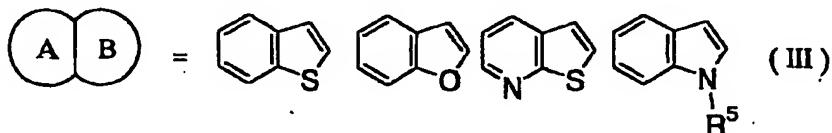
により表されるナフタレン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、チエノ[2, 3-b]ビリジン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ビリジンまたはその誘導体 (R<sup>4</sup> は、水素、アルキルまたはアシルを示す)、キノリン、またはインドールまたはその誘導体 (R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す) を示し、X' が水素である、前記 (1) に記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、W、X、Yは前記 (1) に記載の通りである。

15 (3) X' が水素を示し、Xがフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルである前記 (1) に記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、W、Yは前記 (1) に記載の通りであるが、Yはフェニル基の2位または4~6位に置換する。

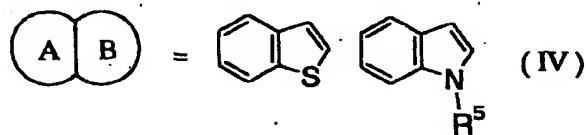
20 (4) 環A-Bが下記式



により表されるベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、チエノ [2, 3 -b] ピリジン、またはインドールまたはその誘導体 (R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す) を示し、Wは水素またはアルキルを示し、Xはフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、X'は水素である、前記 (1) に記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Yは前記 (1) に記載の通りであるが、Yはフェニル基の4位に置換する。

10 (5) 環A-Bが下記式



により表されるベンゾ [b] チオフェンまたはインドールまたはその誘導体 (R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す) を示し、Wは水素またはアルキルを示し、Xはフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、X'は水素である、前記 (1) に記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

20 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Yは前記 (1) に記載の通りであるが、Yはフェニル基の4位に置換する。

(6) N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル) ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキサミド、

25 N-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-5-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

N-[3-シアノ-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

N-[3-シアノ-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

5 N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

N-[3-シアノ-4-(4-ビペリジノビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、

10 N-[3-シアノ-4-(4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラ  
ン-4-イル)ビペラジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2  
-カルボキサミド、

N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-6  
-イソプロビルチエノ[2, 3-b]ビリジン-2-カルボキサミド、

15 N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]  
-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド、

N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]  
ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、および

N-[3-シアノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-1-イル]フェニル]ベンゾ[b]フラン-2-カルボキサミド

20 から選ばれる前記(1)に記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容  
しうる塩。

(7) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物または  
その医薬上許容し得る塩と医薬上許容し得る坦体からなる医薬組成物。

25 (8) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物または  
その医薬上許容しうる塩からなる医薬。

(9) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物または  
その医薬上許容し得る塩を有効成分とする活性化リンパ球増殖抑制剤。

(10) IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13またはIL-15依存性である前記(9)に記載の活性化リンパ球増殖抑制剤。

(11) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とする、IL-15およびIL-2に共通5の受容体サブユニットである共通 $\beta$ 鎖および/またはIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13およびIL-15に共通の受容体サブユニットである共通 $\gamma$ 鎖の下流でのシグナルransダクションに関与するチロシンキナーゼのリン酸化抑制剤。

(12) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とするサイトカイン産生抑制剤。10

(13) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とするIL-2、IL-4、IL-13またはIFN- $\gamma$ 産生抑制剤。

(14) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とするIL-1、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18またはTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。15

(15) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬として許容しうる塩を有効成分とするリンパ球の増殖に起因する疾患の予防または治療剤。

(16) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とする自己免疫疾患の予防または治療薬。20

(17) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩、および抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選択される1ないし2以上の薬剤とからなる併用組成物。25

(18) 抗リウマチ剤が金剤、ベニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット、アクタリットおよびサラゾスルファピリジンから選択される前記(17)に記載

の併用組成物。

(19) 免疫抑制剤がアザチオプリン、シクロフォスファミド、メトレキセート、プレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスボリン、ラバマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイド、OKT-3、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-6抗体およびFTY720から選択される前記(17)に記載の併用組成物。

(20) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサンおよびヒドロコルチゾンから選択される前記(17)に記載の併用組成物。

(21) 非ステロイド性抗炎症薬がアスピリン、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、アンフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ナプロキセン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、ピロキシカム、テノキシカムおよびアンピロキシカムから選択される前記(17)に記載の併用組成物。

(22) 前記(1)～(6)のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を含む、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選択される1ないし2以上の薬剤の作用増強剤。

(23) 抗リウマチ剤が金剤、ベニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット、アクタリットおよびサラゾスルファビリジンから選択される前記(22)に記載の作用増強剤。

(24) 免疫抑制剤がアザチオプリン、シクロフォスファミド、メトレキセート、プレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスボリン、ラバマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイド、OKT-3、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-6抗体およびFTY720から選択される前記(22)に記載の作用増強剤。

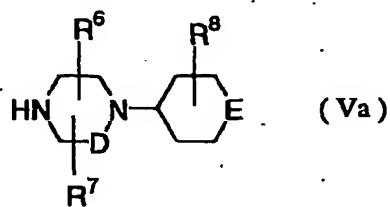
(25) ステロイド剤がプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサ

ゾンおよびヒドロコルチゾンから選択される前記(22)に記載の作用増強剤。

(26) 非ステロイド性抗炎症薬がアスピリン、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、アンフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ナプロキセン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、ピロキシカム、テノキシカムおよびアンピロキシカムから選択される前記(22)に記載の作用増強剤。

(27) 一般式(Va)

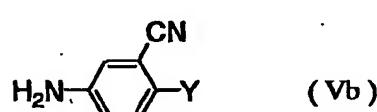
10



(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、水酸基、アルコキシまたはヒドロキシアルキルを示し、Dはメチレンまたはエチレンを示し、Eは酸素原子または硫黄原子を示す。)

により表わされる環状アミノ化合物またはその医薬上許容しうる塩。

(28) 一般式(Vb)



20

(式中、Yはハロゲン

アルキル、

ヒドロキシアルキル、

ヒドロキシカルボニルアルキル、  
 置換基を有していてもよいアミノアルキル、  
 水酸基、  
 アルコキシ、  
 5 ハロアルコキシ、  
 アリールオキシ、  
 シクロアルキルオキシ、  
 置換基を有していてもよいアザシクロアルキルオキシ、

10 ヒドロキシカルボニルアルコキシ、  
 置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、

メルカブト、  
 アルキルチオ、  
 ヒドロキシアルキルチオ、

15 ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、  
 置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ、または  
 基N (Z<sup>2</sup>) (Z<sup>3</sup>)

(基中、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ  
 シアルキルまたは置換基を有していてもよいアミノアルキルを示すか、あるいは  
 20 Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> が隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素  
 原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成する基を示す。) を示  
 す。)

により表される3-シアノアニリン化合物またはその医薬上許容しうる塩。

#### 発明の詳細な説明

25 本発明は、IL-15に着目した活性化リンパ球増殖抑制作用を有する縮合二  
 環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を提供することを目的とする。  
 ここで、IL-15に着目した活性化リンパ球増殖抑制作用とは、IL-15依

存性の活性化リンパ球増殖抑制作用を意味し、IL-15と関連の深いサイトカインであるIL-2、IL-4、IL-7、IL-9またはIL-13に依存性の活性化リンパ球増殖抑制作用も包含するものである。さらに、本発明においては、IL-15受容体（IL-15およびIL-2に共通の受容体サブユニットである共通 $\beta$ 鎖および/またはIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13およびIL-15に共通の受容体サブユニットである共通 $\gamma$ 鎖）からのシグナルトランスダクションを抑制すること、また、該シグナルトランスダクションの過程でチロシンキナーゼを介する経路を抑制すること、さらには、IL-15およびIL-15によって誘導される炎症性サイトカイン（IL-1、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18およびTNF- $\alpha$ 等）の产生を抑制する化合物を提供することを目的とする。

本明細書における各記号で表される置換基について以下に説明する。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>におけるアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどがあげられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>におけるアルコキシとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどがあげられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>における置換基を有していてもよいアミノとは、置換基として炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（ホルミル、アセチル、プロピオニルなど）、アミノカルボニルおよびベンゾイルから選ばれる置換基によりモノまたはジ置換されていてもよく、具体的にはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ウレイド、ベンゾイルアミノがあげられる。

R<sup>4</sup>におけるアシルとは、炭素数1から4個のアシル（ホルミル、アセチル、

プロピオニルなど) およびベンゾイルがあげられる。

R<sup>5</sup> におけるヒドロキシカルボニルアルキルとは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(前記と同義)にヒドロキシカルボニルが置換したものであって、例えば、ヒドロキシカルボニルメチル、2-ヒドロキシカルボニルエチル、3-ヒドロキシカルボニルプロピル、4-ヒドロキシカルボニルブチルなどがあげられる。

R<sup>5</sup> におけるアルコキシカルボニルアルキルとは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(前記と同義)にアルコキシ部が炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ(前記と同義)であるアルコキシカルボニルが置換したものであって、例えば、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、メトキシカルボニルプロピル、メトキシカルボニルブチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチルなどがあげられ、好ましくはエトキシカルボニルメチルである。

R<sup>5</sup> におけるアシリオキシアルキルとは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(前記と同義)に炭素数 1 から 4 個のアシリオキシ(ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシなど)が置換したものであって、具体的にはホルミルオキシメチル、2-ホルミルオキシエチル、アセチルオキシメチル、2-アセチルオキシエチル、3-アセチルオキシプロピル、4-アセチルオキシブチル、プロピオニルオキシメチルなどがあげられる。

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup> におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(前記と同義)に水酸基が置換したものであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられる。

W におけるアルキルとは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどを示し、好ましくはメチル、エチルである。

Wにおけるヒドロキシカルボニルアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）にヒドロキシカルボニルが置換したものであって、例えば、ヒドロキシカルボニルメチル、2-ヒドロキシカルボニルエチル、3-ヒドロキシカルボニルプロビル、4-ヒドロキシカルボニルブチルなど5があげられ、好ましくはヒドロキシカルボニルメチル、3-ヒドロキシカルボニルプロビルである。

Xにおけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、好ましくは塩素、臭素である。

Xにおけるアルキルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル10を示し、例えば、メチル、エチル、プロビル、イソプロビル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシルなどがあげられ、炭素数1から3個のアルキルが好ましく、特にメチルが好ましい。

Xにおけるアルコキシとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシを示し、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、なかでも炭素数1から3個のアルコキシが好ましい。

Xにおけるアルケニルとは、炭素数2から4個の直鎖または分枝鎖状のアルケニルであって、例えばエテニル、1-プロペニル、1-ブテニルなどがあげられ、20特にエテニルが好ましい。

Xにおけるハロアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のハロアルキルであって、例えばフルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどがあげられ、特にトリフルオロメチルが好ましい。

25 Xにおけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部が炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（前記と同義）であるアルコキシカルボニルを示し、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソブ

ロボキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどがあげられる。

Xにおけるアルキニルとは、炭素数2から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキニルであって、例えばエチニル、1-ブロビニル、1-ブチニルなどがあげられ、

5 特にエチニルが好ましい。

X'におけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、好ましくは塩素である。

Yにおけるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、好ましくは塩素、臭素である。

10 Yにおけるアルキルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、例えば、メチル、エチル、ブロビル、イソブロビル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ネオヘキシルなどがあげられ、なかでも炭素数4から6個のアルキルが好ましい。

15 Yにおけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）に水酸基が置換したものであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシブロビル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられる。

20 Yにおけるヒドロキシカルボニルアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）にヒドロキシカルボニルが置換したものであって、例えば、ヒドロキシカルボニルメチル、2-ヒドロキシカルボニルエチル、3-ヒドロキシカルボニルブロビル、4-ヒドロキシカルボニルブチルなどがあげられる。

25 Yにおける置換基を有していてもよいアミノアルキルとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）にアミノ基が置換したものであって、該アミノ基は炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（前記と同義）およびベンゾイルなどの置換

基によりモノまたはジ置換されていてもよく、具体的にはアミノメチル、2-アミノエチル、ジメチルアミノメチル、2-ジエチルアミノメチル、ホルミルアミノメチル、アセチルアミノメチル、2-ホルミルアミノエチル、2-アセチルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチルなどがあげられる。また、該アミノ基は環  
5 内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよく、例えばピロリジン、置換基を有していてもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンなどがあげられる。具体的には、ピペリジノメチル、2-ピペリジノエチル、モルホリノメチル、2-モ  
10 ルホリノエチル、チオモルホリノメチル、ピペラジノメチル、(4-モルホリノピペリジン-1-イル)メチルなどがあげられる。

Yにおけるアルコキシとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネ  
15 オベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ネオヘキシルオキシなどがあげられ、なかでも炭素数4から6個のアルコキシが好ましい。

Yにおけるハロアルコキシとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ(前記と同義)にハロゲン(前記と同義)が置換したものであって、例えばフルオロメトキシ、クロロメトキシ、2-フルオロエトキシ、2, 2, 2-  
20 トリフルオロエトキシなどがあげられ、好ましくは2, 2, 2-トリフルオロエトキシである。

Yにおけるアリールオキシとは、アリール部が炭素数6から14個のアリールであるアリールオキシであり、フェノキシ、ナフチルオキシなどがあげられ、フェノキシが好ましい。

25 Yにおけるシクロアルキルオキシとは、炭素数3から6個のシクロアルキルオキシであって、例えばシクロベンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどがあげられ、シクロヘキシルオキシが好ましい。

Yにおける置換基を有していてもよいアザシクロアルキルオキシとは、環を構成する原子の数が3から6個のアザシクロアルキルオキシであって、例えばピロリジン-3-イルオキシ、ピペリジン-4-イルオキシなどがあげられ、ピペリジン-4-イルオキシが好ましい。置換基としては、アルキル部が炭素数1から5 4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であり、アリール部が炭素数6から14個のアリール（前記と同義）であるアリールアルキル、または炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）等があげられる。具体的には、ピペリジン-4-イルオキシ、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ、1-エチルピペリジン-4-イルオキシ、1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ、ピロリジン-3-イルオキシ、1-メチルピロリジン-3-イルオキシ、1-エチルピロリジン-3-イルオキシ、1-ベンジルピロリジン-3-イルオキシなどがあげられ、1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシが好ましい。

Yにおけるヒドロキシアルコキシとは、炭素数3から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシにヒドロキシが置換したものであって、例えば3-ヒドロキシプロボキシ、3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロボキシ、1-メチル-1-ヒドロキシエトキシ、4-ヒドロキシブトキシ、5-ヒドロキシベンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシがあげられる。

Yにおけるヒドロキシカルボニルアルコキシとは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（前記と同義）にヒドロキシカルボニルが置換したものであって、例えばヒドロキシカルボニルメトキシ、2-ヒドロキシカルボニルエトキシ、3-ヒドロキシカルボニルプロボキシ、4-ヒドロキシカルボニルブトキシがあげられる。

Yにおける置換基を有していてもよいアミノアルコキシとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（前記と同義）にアミノが置換したものであり、該アミノ基は炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（前記と同義）およびベンゾイルなどの置換

基によりモノまたはジ置換されていてもよい。また、該アミノ基は環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよく、例えば、ピロリジン、置換基を有してもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有してもよいピペラジン、置換基を有してもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンなどがあげられる。具体的にはアミノメトキシ、アミノエトキシ、アミノプロポキシ、メチルアミノメトキシ、ジメチルアミノメトキシ、2-ジメチルアミノエトキシ、ホルミルアミノメトキシ、アセチルアミノメトキシ、プロピオニルアミノメトキシ、ベンゾイルアミノメトキシ、モルホリノメトキシ、2-モルホリノエトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシ、4-モルホリノブトキシ、5-モルホリノベンチルオキシ、6-モルホリノヘキシルオキシ、チオモルホリノメトキシ、2-チオモルホリノエトキシ、3-チオモルホリノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-チオモルホリノプロポキシ、4-チオモルホリノブトキシ、5-チオモルホリノベンチルオキシ、6-チオモルホリノヘキシルオキシ、ピペリジノメトキシ、2-ピペリジノエトキシ、3-ピペリジノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-ピペリジノプロポキシ、4-ピペリジノブトキシ、5-ピペリジノベンチルオキシ、6-ピペリジノヘキシルオキシ、ピペラジノメトキシ、2-ピペラジノエトキシ、3-ピペラジノプロポキシ、2, 2-ジメチル-3-ピペラジノプロポキシ、4-ピペラジノブトキシ、5-ピペラジノベンチルオキシ、6-ピペラジノヘキシルオキシ、2-ピロリジノエトキシ、3-ピロリジノプロポキシなどがあげられる。なかでも、2-ジメチルアミノエトキシ、4-モルホリノブトキシ、3-モルホリノプロポキシ、2-モルホリノエトキシ、モルホリノメトキシ、2, 2-ジメチル-3-モルホリノプロポキシが好ましい。

Yにおけるアルキルチオとは、アルキル部が炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であって、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、n-ブチルチオ、ベンチルチオ、ネオベンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。

Yにおけるヒドロキシアルキルチオとは、アルキル部が炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であって、例えばヒドロキシメチルチオ、2-ヒドロキシエチルチオ、3-ヒドロキシプロピルチオ、4-ヒドロキシブチルチオ、5-ヒドロキシペンチルチオ、6-ヒドロキシヘキシルチオがあ

5 げられる。

Yにおけるヒドロキシカルボニルアルキルチオとは、アルキル部が炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であって、例えばヒドロキシカルボニルメチルチオ、2-ヒドロキシカルボニルエチルチオ、3-ヒドロキシカルボニルプロピルチオ、4-ヒドロキシカルボニルブチルチオがあげられ

10 る。

Yにおける置換基を有していてもよいアミノアルキルチオとは、アルキル部が炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であり、該アミノ基は炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（前記と同義）およびベンゾイルなどの置換基によりモ

15 ノまたはジ置換されていてもよい。また、該アミノ基は環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成してもよく、例えば、ピロリジン、置換基を有してもよいピペリジン、ホモピペリジン、置換基を有していてもよいピペラジン、置換基を有していてもよいホモピペラジン、モルホリンおよびチオモルホリンなどがあげられる。具体的にはアミノメチルチ

20 オ、2-アミノエチルチオ、3-アミノプロピルチオ、4-アミノブチルチオ、ジメチルアミノメチルチオ、ジエチルアミノメチルチオ、2-ジメチルアミノエチルチオ、3-ジメチルアミノプロピルチオ、4-ジメチルアミノブチルチオなど、ホルミルアミノメチルチオ、2-ホルミルアミノエチルチオ、アセチルアミノメチルチオ、2-アセチルアミノエチルチオ、ベンゾイルアミノメチルチオ、2-ベンゾイルアミノエチルチオ、モルホリノメチルチオ、2-モルホリノエチルチオ、3-モルホリノプロピルチオ、4-モルホリノブチルチオ、5-モルホリノベンチルチオ、6-モルホリノヘキシルチオ、チオモルホリノメチルチオ、

2-チオモルホリノエチルチオ、3-チオモルホリノプロピルチオ、4-チオモルホリノブチルチオ、5-チオモルホリノベンチルチオ、6-チオモルホリノヘキシルチオ、ビペリジノメチルチオ、2-ビペリジノエチルチオ、3-ビペリジノプロピルチオ、4-ビペリジノブチルチオ、5-ビペリジノベンチルチオ、6-ビペリジノヘキシルチオ、ビペラジノメチルチオ、2-ビペラジノエチルチオ、3-ビペラジノプロピルチオ、4-ビペラジノブチルチオ、5-ビペラジノベンチルチオ、6-ビペラジノヘキシルチオ、2-ビロリジノエチルチオ、3-ビロリジノプロピルチオがあげられる。

10  $Z^2$ 、 $Z^3$  におけるアルキルとは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチルなどがあげられ、好ましくはエチルである。

15  $Z^2$ 、 $Z^3$  におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）に水酸基が置換したものであって、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチルなどがあげられ、好ましくは 2-ヒドロキシエチルである。

20  $Z^2$ 、 $Z^3$  における置換基を有していてもよいアミノアルキルとは、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）にアミノ基が置換したものであって、該アミノ基は炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）、炭素数 1 から 4 個のアシル（前記と同義）およびベンゾイルなどの置換基によりモノまたはジ置換されていてもよく、具体的にはアミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ホルミルアミノメチル、2-ホルミルアミノエチル、アセチルアミノメチル、2-アセチルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチルなどがあげられる。

25  $Z^2$ 、 $Z^3$  における隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を 1 ないし 2 個含有していてもよい環状アミンを形成する基とは、ピロリジン、置換基を有してもよいビペリジン、ホモビペリジン、置換基を有していてもよいビペラジン、置換基を有していてもよいホモビペラジン、モルホリ

ンおよびチオモルホリンから選ばれる環状アミンを意味する。

前述の置換基を有していてもよいビペリジンにおける置換基とは、ヒドロキシ；カルボキシ；アルコキシ部が炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであるアルコキシカルボニル（前記と同義）；炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のヒドロキシアルキル（前記と同義）；アルコキシ部が炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（前記と同義）であるアルコキシアルコキシ（メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、2-メトキシエトキシ、3-メトキシプロポキシ、4-メトキシブトキシなど）；アルキル部が炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であるカルボキシアルキルカルボニルオキシ（カルボキシメチルカルボニルオキシ、2-カルボキシエチルカルボニルオキシなど）；炭素数1から4個のアシルオキシ（前記と同義）；ベンゾイルオキシ；フェニル；炭素数1から4個のアルキレンジオキシ（メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）；オキソ；炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）、アルコキシ部ならびにアルキル部がそれぞれ炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）ならびにアルコキシ（前記と同義）であるアルコキシアルキル（メトキシメチル、エトキシメチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチルなど）または炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のヒドロキシアルキル（前記と同義）などの置換基によりモノまたはジ置換されていてもよいアミノ；置換基（ヒドロキシ、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（前記と同義）、オキソなど）を有していてもよいビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、置換基（炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個のアシル（前記と同義）など）を有していてもよいビペラジンなどから選ばれる環状アミン（当該環状アミンはN-オキサイドであってもよい）；モルホリノメチルなどがあげられる。具体的にはビペリジン-1-イル、4-ヒドロキシビペリジン-1-イル、4-カルボキシビペリジン-1-イル、4-メトキシカルボニルビペリジン-1-イル、4-エトキシカ

ルボニルビペリジン-1-イル、4-( (2-カルボキシエチル) カルボニルオキシ) ピペリジン-1-イル、4-ベンゾイルオキシビペリジン-1-イル、4-ビペリジノビペリジン-1-イル、4-モルホリノビペリジン-1-イル、4-チオモルホリノビペリジン-1-イル、4-(N-オキシドモルホリノ) ピペリジン-1-イル、4, 4-エチレンジオキシビペリジン-1-イル、4-オキソビペリジン-1-イル、4-アミノビペリジン-1-イル、4-ジメチルアミノビペリジン-1-イル、4-(N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4-(N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4-(N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルアミノ) ピペリジン-1-イル、4-(4-メチルビペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル、4-(N-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4-(ビペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル、4-(4-(4-アセチルビペラジン-1-イル) ピペリジン)-1-イル、4-フェニルビペリジン-1-イル、4-(N-(2-メトキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4-(N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ) ピペリジン-1-イル、4-(N, N-ビス(2-メトキシエチル) アミノ) ピペリジン-1-イル、4-メトキシメトキシビペリジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル) オキシビペリジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-イル、4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル、4-(4-メトキシビペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル、4-(4-オキソビペリジン-1-イル) ピペリジン-1-イルなどがあげられる。

前述の置換基を有していてもよいビペラジンにおける置換基とは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(前記と同義)；アルキル部が炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル(前記と同義)であるカルボキシアルキル(カルボキシルメチル、カルボキシエチルなど)；炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のヒドロキシアルキル(前記と同義)；アルキル部およびアルコ

キシ部がそれぞれ炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキルおよびアルコキシであるアルコキシアルキル（前記と同義）；アルコキシ部およびアルキル部がそれぞれ炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（前記と同義）およびアルキル（前記と同義）であるヒドロキシアルコキシアルキル（ヒドロキシメトキシメチル、ヒドロキシエトキシエチルなど）；カルボキシ；アルコキシ部が炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであるアルコキカルボニル（前記と同義）；アルコキシ部およびアルキル部がそれぞれ炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシおよびアルキルであるアルコキカルボニルアルキル（前記と同義）；炭素数 1 から 4 個のアシル（前記と同義）；

5 アシル部およびアルキル部がそれぞれ炭素数 1 から 4 個のアシルおよび直鎖または分枝鎖状のアルキルであるアシルオキシアルキル（前記と同義）；置換基を有してもよい炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアミノアルキル（前記と同義）；アルキル部が炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）であるカルボキシアルキルカルボニルオキシ（カルボキシメチルカル

10 15 ボニルオキシ、（2-カルボキシエチル）カルボニルオキシなど）；ヘテロアラルキル（炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）に環を構成する原子の数が 5 から 14 個であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を 1 または 2 個以上含む、単環式であっても多環式であってもよいヘテロアリール（ピリジル、チエニル、フリルなど）が置換したもの）；ハロゲン（前記と同義）、炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）および炭素数 1 から 4 個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ（前記と同義）から選ばれる置換基で置換されたフェニル；3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル；3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル；5-メチルイソキサゾール-4-イルカルボニル；2-シアノ-3

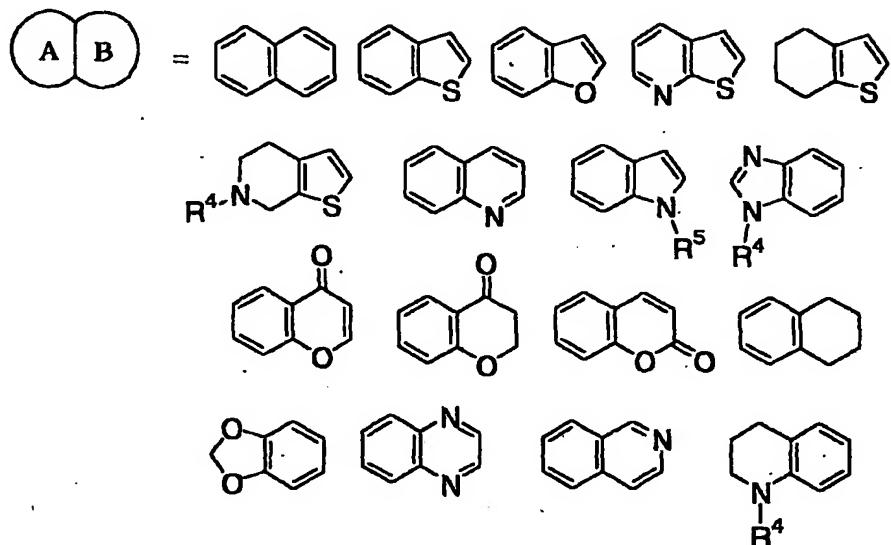
20 25 -ヒドロキシクロトノイルなどがあげられる。具体的にはビペラジン-1-イル、4-メチルビペラジン-1-イル、4-エチルビペラジン-1-イル、4-ヒドロキシメチルビペラジン-1-イル、4-（2-ヒドロキシエチル）ビペラジン

– 1 –イル、4 – (3 –ヒドロキシプロビル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (第3級ブトキシカルボニル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (エトキシカルボニルメチル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (2 –エトキシカルボニルエチル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (3 –エトキシカルボニルプロビル) ピペラジン – 1 –イル、  
 5 4 – (カルボキシメチル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (2 –カルボキシエチル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (3 –カルボキシプロビル) ピペラジン – 1 –イル、4 – ((2 –カルボキシエチル) カルボニルオキシ) ピペラジン – 1 –イル、4 – (5 –メチルイソキサゾール – 4 –イルカルボニル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (2 –シアノ – 3 –ヒドロキシクロトノイル) ピペラジン – 1 –イル、  
 10 4 – (ジメチルアミノメチル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (2 –ジメチルアミノエチル) ピペラジン – 1 –イル、3, 5 –ジメチル – 4 –エトキシカルボニルメチルピペラジン – 1 –イル、3, 5 –ジメチル – 4 –カルボキシメチルピペラジン – 1 –イル、4 – (3 – (3 –ビリジル) プロビル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (2 – (2 –ヒドロキシエトキシ) エチル) ピペラジン – 1 –イル、4 –  
 15 (2 –アセチルオキシエチル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (3, 4, 5, 6 –テトラヒドロ – 2 H – ピラン – 4 –イル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (3, 4, 5, 6 –テトラヒドロ – 2 H – チオピラン – 4 –イル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (4 –クロロフェニル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (4 –フルオロフェニル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (4 –メチルフェニル) ピペラジン – 1 –イル、  
 20 4 – (4 –メトキシフェニル) ピペラジン – 1 –イル、4 –メトキシメチルピペラジン – 1 –イル、4 – (2 –メトキシエチル) ピペラジン – 1 –イル、4 – (3 –メトキシプロビル) ピペラジン – 1 –イルなどがあげられる。

前述の置換基を有していてもよいホモピペラジンとは、置換基として炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキル（前記と同義）、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のヒドロキシアルキル（前記と同義）が置換していてもよく、具体的にはホモピペラジン、4 – (ヒドロキシメチル) ホモピペラジン – 1 –イル、4 – (2 –ヒドロキシエチル) ホモピペラジン – 1 –イル、4 –メチルホモ

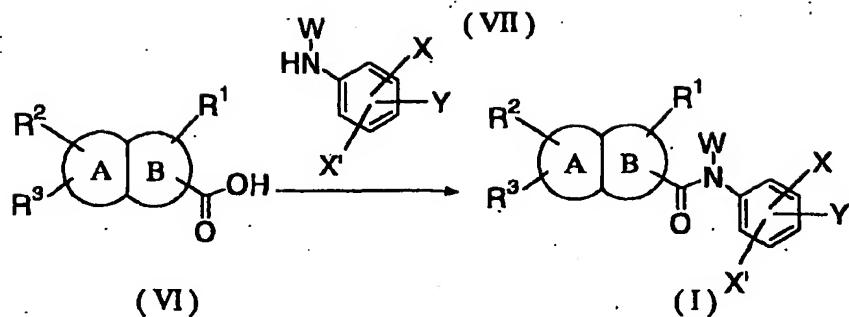
ビペラジン-1-イルなどがあげられる。

環A-Bとしては具体的には、以下に示すものが含まれるが、環A、環Bの組合せが可能なもののすべてを含む。



5 (式中、各記号は前記と同義である。)

本発明化合物の医薬上許容される塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸塩、または酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩、あるいはカルボキシル基を含む場合は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、マグネシウム塩等の金属塩、トリエチルアミン等のアミンとの塩またはリジン等の二塩基性アミノ酸との塩があげられる。また、本発明化合物は水和物（1水和物、1/2水和物、3/4水和物など）、溶媒和物等も包含される。さらに、本発明化合物はN-オキサイド化合物も包含される。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (VI) と化合物 (VII) の縮合反応は、以下の 3 つの方法により行うことができる。

5 (1) 化合物 (VI) を塩化チオニル等のハロゲン化剤を用いて常法により酸  
ハライドに変換した後、適当な溶媒（ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロ  
ホルムなど）中、塩基（トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、  
ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウムな  
ど）の存在下、-20°C から溶媒の還流温度で化合物 (VII) と 30 分から 1  
10 2 時間縮合させることにより化合物 (I) が得られる。なお、本反応では用いる  
塩基を溶媒として使用することもできる。

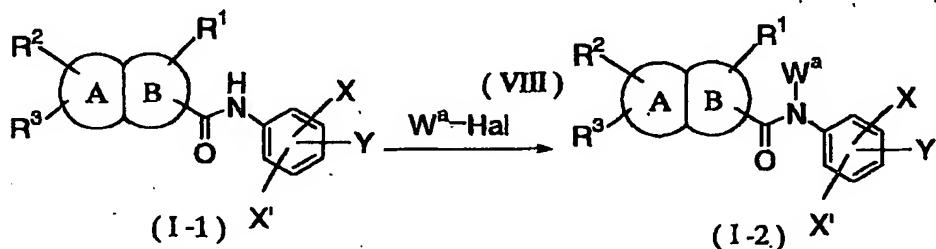
(2) 化合物 (VI) を必要に応じて適当な溶媒（ジメチルホルムアミド、ジ  
メチルスルホキシド、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタ  
ノールなど）中、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチ  
15 ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、カルボニルジイミダ  
ゾールなど）の存在下で化合物 (VII) と縮合させるか、あるいは適当な溶媒  
(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) 中、シアノリン酸ジエチ  
ル等のリン酸エステルおよび塩基（トリエチルアミン、ピリジンなど）の存在下  
で化合物 (VII) と縮合させることにより化合物 (I) を製造することができる  
20。反応温度は通常 0°C から 100°C であり、反応時間は通常 30 分から 24 時  
間である。なお、縮合剤を用いる反応においては、必要に応じて 1-ヒドロキシ  
ベンズトリアゾールなどの存在下で行うこともできる。

(3) 化合物(VI)を低級アルコール(メタノール、エタノールなど)または炭酸エステル(クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなど)などとの混合酸無水物に変換した後、適当な溶媒(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、エチレングリコール、テトラヒドロフラン、トルエン、ニトロベンゼンあるいはそれらの混合溶媒など)中または無溶媒で、塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)の存在下、室温から溶媒の還流温度で1から24時間、化合物(VII)と縮合させることにより化合物(I)を得ることができる。

5 10 なお、本反応において、化合物(VII)のWが水素である場合、有機合成化学の分野において通常用いられる保護基、例えば第3級ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を使用して反応を行うこともできる。

方法2：化合物(I)において、Wがアルキルまたはヒドロキシカルボニルアルキルである化合物は以下の方法により製造することができる。

15

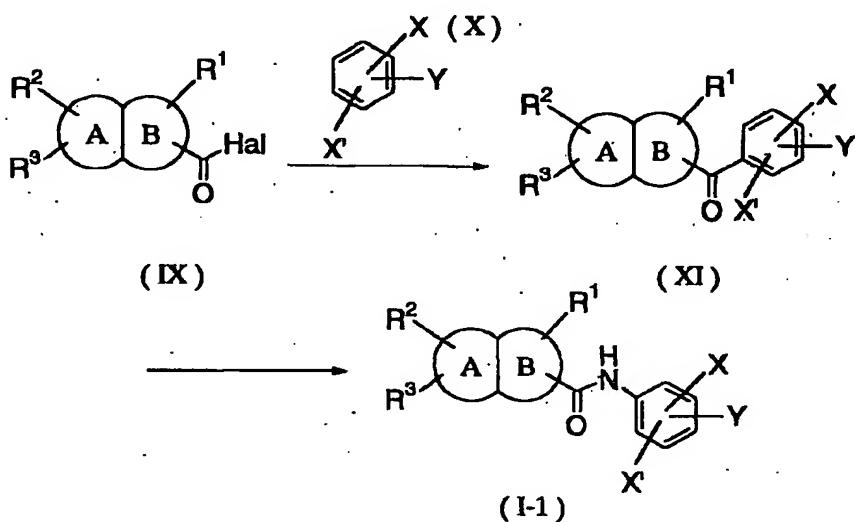


(式中、W<sup>a</sup>はWの置換基における水素以外の基を示し、Halは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

20 化合物(I-1)を適当な溶媒(ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、第3級ブチルア

ルコールなど) 中、塩基 (水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミンなど) 存在下、化合物 (VIII) と -20°C から 10 0°C で 30 分から 24 時間反応させることにより化合物 (I-2) を得ることが 5 できる。

方法 3 : 本発明の化合物 (I-1) は以下の方法により製造することもできる。

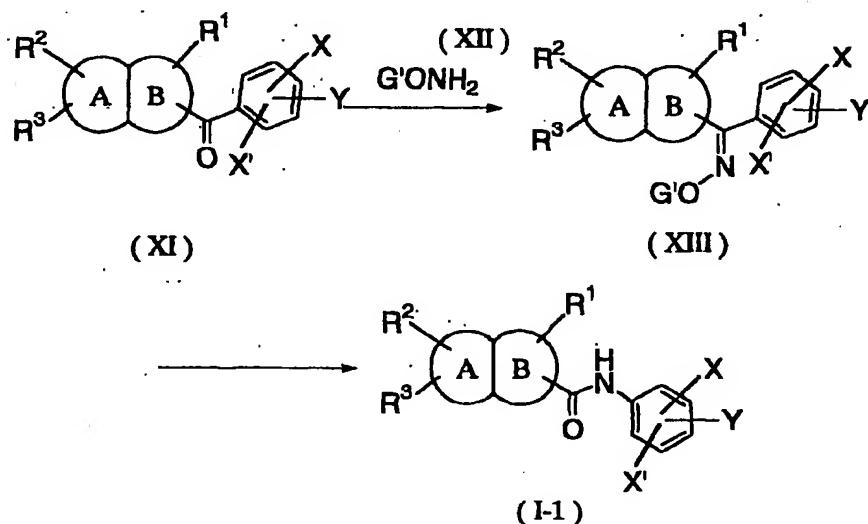


10 (式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (IX) および化合物 (X) を適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン、アセトニトリル、ニトロメタン、二硫化炭素等) 中または必要に応じて無溶媒で、酸触媒 (塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、四塩化チタン等) の存在下、-2 0°C から 10 0°C で 30 分から 24 時間、フリーテル・クラフツ (Friedel-Crafts) 反応に付すことにより化合物 (XI) を得ることができる。化合物 (XI) を適当な溶媒 (ベンゼン、トルエン、キシレン等、好ましくはベンゼン) 中、強酸 (硫酸、トリフルオロ酢酸など) およびアジ化ナトリウムと -20°C から溶

媒の還流温度で1から24時間、シュミット (Schmidt) 反応に付すことにより化合物 (I-1) を得ることができる。

方法4：化合物(I-1)は以下の方法により製造することもできる。



5

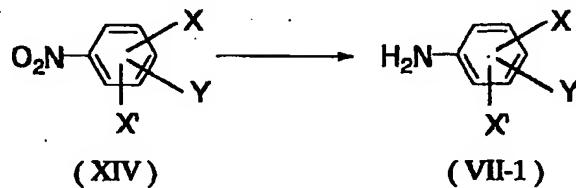
(式中、G' は水素またはベンゼンスルホニルなどのアリールスルホニル基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(XI)を適當な溶媒(水、メタノール、エタノールまたはそれらの混合溶媒等)中、塩基(炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミン等)の存在下、化合物(XI)と-20°Cから100°Cで1から24時間反応させることにより化合物(XIII)を得ることができる。化合物(XIII)を適當な溶媒(水、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエン、キシレンまたはそれらの混合溶媒など)中、室温から溶媒の還流温度で1から24時間、ベックマン(Beckmann)転位反応に付すことにより化合物(I-1)を得ることができる。

方法5：本発明の化合物が水酸基を有する場合、カルボン酸化合物、酸ハライド化合物または酸無水物化合物と有機合成化学の分野において通常用いられる縮合

反応に付すことにより対応するエステル化合物を製造することができる。また、本発明化合物がカルボン酸基を有する場合、アルコール化合物またはフェノール化合物と有機合成化学の分野において通常用いられる縮合反応に付すことにより対応するエステル化合物を製造することができる。さらに、本発明化合物がエステル基を有する場合、酸（塩酸、硫酸など）または塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）と常法により加水分解することによって対応するカルボン酸化合物を製造することができる。また、本発明化合物が、アミノ基を有する場合、塩基（トリエチルアミン、ピリジンなど）存在下でアルキルハライドまたはアシルハライドを用いて常法によりN-アルキル化またはN-アシル化することができる。

方法6：化合物(VII)において、Wが水素である化合物は以下の方法により  
製造することができる。

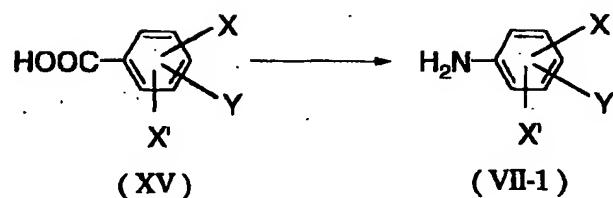


15

(式中、各記号は前記と同義である。)

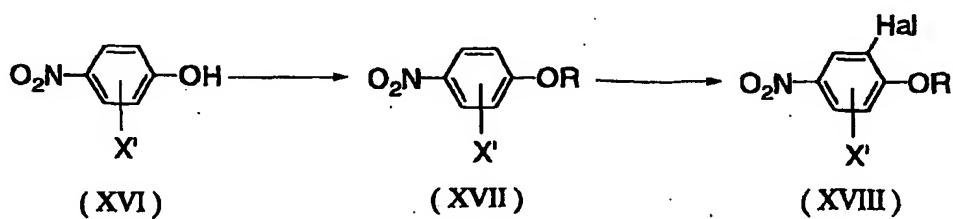
化合物 (XIV) を有機合成化学の分野において通常用いられる還元法、例えば適当な溶媒 (水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、エチレングリコールまたはそれらの混合溶媒など) 中、鉄粉を触媒として希塩酸あるいは触媒量の塩化アンモニウムと処理する方法、あるいはニッケル、パラジウム、白金等の触媒の存在下、水素添加を行う接触還元法、塩化鉄とヒドラジンを用いる方法、液体アンモニア中、ナトリウムやリチウム等のアルカリ金属を用いたバーチ (Birch) 還元法等によって化合物 (VII-1) が得られる。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度であり、反応時間は通常 1 から 24 時間である。

方法7：化合物(VII-1)は以下の方法により製造することもできる。



5 (式中、各記号は前記と同義である。)

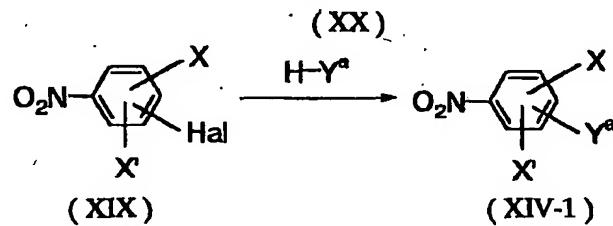
化合物(XV)をシュミット(Schmidt)反応を利用して、適当な溶媒(水、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、第3級ブチルアルコール、エチレングリコール、ベンゼン、トルエン、キシレン、好ましくはベンゼン)中、アジ化ナトリウムおよび強酸(硫酸、トリフルオロ酢酸など)と室温から溶媒の  
 10 還流温度で1から24時間処理するか、または適当な溶媒(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、第3級ブタノール、好ましくは第3級ブタノール)中、トリエチルアミンおよびジフェニルホスホニルアジドと室温から溶媒の還流温度で1から24時間反応させた後、酸(塩酸、硫酸など)にて処理することにより、化合物(VII-1)が得られる。  
 15 方法8: 化合物(XIV)において、Xが3位に置換したハロゲン、Yが4位に置換したアルコキシである場合、以下の方法により製造することができる。



20. (式中、Rは炭素数1から6個のアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(XVI)を適当な溶媒(水、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、トルエン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランまたはそれらの混合溶媒など)中、塩基(水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ブチルリチウム、ブチルマグネシウムクロリド等)の存在下、アルキルハライドと-20°Cから溶媒の還流温度で1から24時間反応させることにより化合物(XVII)を得ることができる。化合物(XVII)をハロゲン(塩素、臭素等)と-20°Cから室温で1から24時間反応させることにより化合物(XVIII)を得ることができる。また、上記反応条件により、化合物(XVI)をハロゲン化させた後、アルキル化することによって化合物(XVIII)を得ることもできる。

方法9: 化合物(XIV)において、Yがアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシカルボニルアルコキシ、置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、置換基を有していてもよいアミノアルキルチオまたは基N(Z<sup>2</sup>)(Z<sup>3</sup>)である場合、以下の方法により製造することができる。

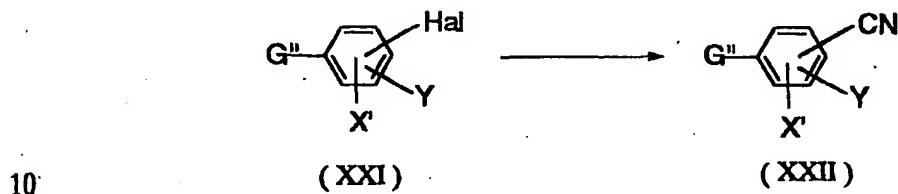


(式中、Y<sup>a</sup>はアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、ヒドロキシカルボニルアルコキシ、置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキルチオ、ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、置換基を有していてもよいアミノアルキルチオまたは基N(Z<sup>2</sup>)(Z<sup>3</sup>)を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(XIX)を適当な溶媒(クロロホルム、アセトニトリル、水、メタノ

5 一、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒など) 中または無溶媒で、塩基(水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなど)の存在下、化合物(XX)と-20℃から100℃で1から24時間反応させることにより化合物(XIV-1)が得られる。

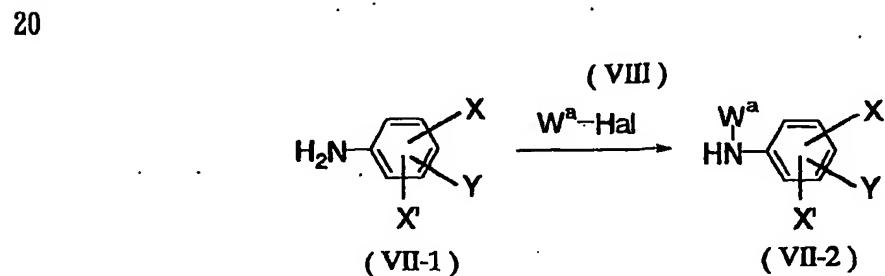
方法 10：化合物 (XIV) または (XV) において、X がシアノである化合物は以下の方法により製造することができる。



(式中、G"はニトロまたはカルボキシを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (XXI) を適当な溶媒 (水、メタノール、エタノール、プロパンノール、  
15 エチレングリコール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドまたはそれ  
らの混合溶媒など) 中、シアノ化剤 (シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム、  
シアノ化第一銅など) と室温から 100°C で 1 から 24 時間反応させることによ  
り化合物 (XXII) を得ることができる。

方法11：化合物(VII-2)は、以下の方法により製造することができる。

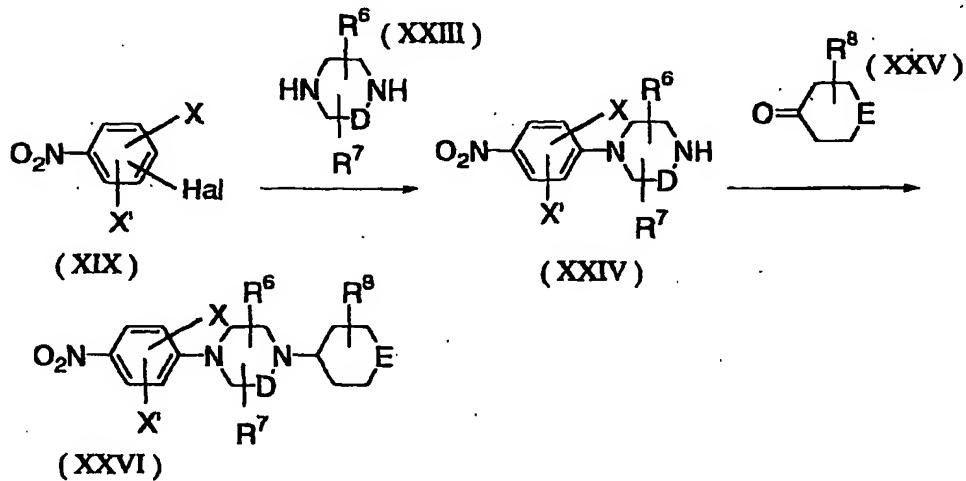


(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物 (VII-1) を酢酸ナトリウムの存在下、無溶媒あるいは適当な溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど) 中、化合物 (VII-1) と室温から 60°C で 1 から 24 時間反応させることにより化合物 (VII-2) を得ることができる。

また、化合物 (VII-1) をアミノ基の保護基として通常用いられる第3級ブトキシカルボニル基などで常法により保護した後、金属ナトリウム、水素化ナトリウムあるいはナトリウムアミドなどの存在下、化合物 (VII-1) と反応させ、常法により脱保護することにより化合物 (VII-2) を得ることもできる。

方法 12：化合物 (XIV) (ただし、Y はフェニル基の 4 位に置換する。) において、Y が化合物 (Va) である場合、以下の方法により製造することができる。



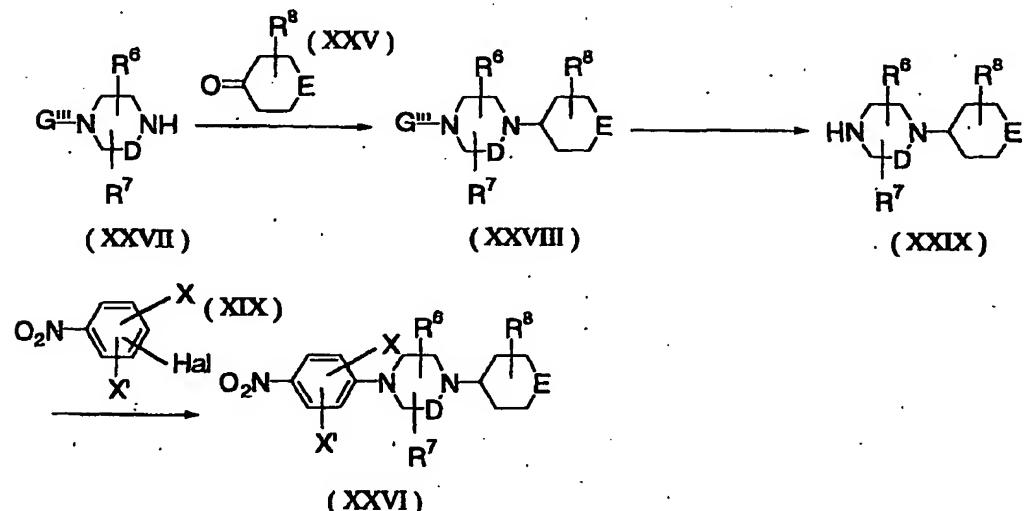
15

(式中、記号は前記と同義である。)

化合物 (XIX) (ただし、Hal はフェニル基の 4 位に置換する。) を適当な溶媒 (クロロホルム、アセトニトリル、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシ

ドまたはそれらの混合溶媒など) 中または無溶媒で、必要に応じ塩基(水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなど)の存在下、化合物(XXIII)と-20°Cから100°Cで1から24時間反応させることにより化合物(XXIV)が得られる。化合物5 (XXIV)と化合物(XXV)とを適当な溶媒(クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒など)中、テトラヘドロン(Tetrahedron)38巻、3号、413頁(1982年)に記載の方法に準じて反応を行うか、あるいはシアノほう酸ナトリウムを作用させることにより10 化合物(XXVI)が得られる。

方法13: 化合物(XIV) (ただし、Yはフェニル基の4位に置換する。)において、Yが化合物(Va)である場合、以下の方法により製造することができる。



15 (式中、G''はベンジル基、エトキシカルボニル基等の保護基として汎用される置換基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(XXIII)と化合物(XXV)とを適当な溶媒(クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒など)中、

テトラヘドロン (Tetrahedron) 38巻、3号、413頁 (1982年) に記載の方法に準じて反応を行うか、あるいはシアノほう酸ナトリウムを作用させることにより化合物 (XXVI.III) が得られる。化合物 (XXVI.III) のG"に対応する脱保護反応を行うことにより、化合物 (XXIX) が得られる。適当な  
 5 溶媒 (クロロホルム、アセトニトリル、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたはそれらの混合溶媒など) 中または無溶媒で、必要に応じ塩基 (水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水素化ナトリウム、ブチルリチウムなど) の存在下、化合物 (XXIX) と化合物 (XIX) (ただし、  
 10 Halはフェニル基の4位に置換する。) を-20°Cから100°Cで1から24時間反応させることにより化合物 (XXVI) が得られる。

本発明の化合物は、必要に応じて適当な溶媒 (水、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロピルアルコール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、酸 (塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸、  
 15 または酢酸、プロピオン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、クエン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸) と処理することにより酸付加塩とすることができる。得られた化合物がカルボキシル基を含む場合は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、ナトリウムアルコラート等と処理することにより対応する金属塩とすることができ、また、必要に応じて適当な溶媒中、トリエチルアミン等のアミン、あるいはリジン等の二塩基性アミノ酸と処理することにより対応する塩とすることができる。また、本発明化合物の結晶が無水物である場合、水、含水溶媒またはその他の溶媒と処理することにより、水和物 (1水和物、1/2水和物、3/4水和物など) 、溶媒和物とすることができる。さらに、本発明化合物を過酸化水素、メタクロロ過安息香酸などの酸化剤と常法により処理することによりN-オキサイド化合物に変換することができる。

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマトグラフィー

法などの有機合成化学の分野における公知の方法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体である場合、たとえば光学活性な酸または塩基との塩による分別結晶法により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通過することにより、所望の光学活性体に分割することができる。これらは光学活性な原

5 料化合物などを用いることによっても製造することができる。

本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩は、優れた活性化リンパ球増殖抑制作用、特にIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13またはIL-15依存性のリンパ球増殖抑制作用を示し、IL-15およびIL-15により誘導される炎症性サイトカイン(IL-1、IL-6、IL-12、IL-10、IL-15、IL-18、TNF- $\alpha$ 等)の産生をも抑制することから、さらにはIL-15により誘導されるリンパ球の増殖に関与するシグナルトランダクション経路に存在するJAK1、JAK3などに代表されるチロシンキナーゼのリン酸化を抑制することも判明したことから、各種自己免疫疾患の予防または治療に使用することができる。さらに詳細には、本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩は、リンパ球の増殖に起因する疾患、特に自己免疫疾患、たとえば、慢性関節リウマチ、全身性紅斑性狼瘡、ネフローゼ症候群狼瘡、橋本甲状腺腫、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、II型成人発症型糖尿病、ブドウ膜炎、ネフローゼ症候群、ステロイド依存性およびステロイド抵抗性ネフローゼ、手掌足底膿疱症、アレルギー性脳脊髄炎、ならびに糸球体腎炎等の治療および予防に使用

10 できる。また、炎症性、増殖性および超増殖性皮膚疾患、ならびに免疫媒介疾患の皮膚における発症、たとえば乾癬、乾癬様関節炎、アトピー性湿疹(アトピー性皮膚炎)、接触性皮膚炎、さらには湿疹皮膚炎、脂漏性皮膚炎、偏平苔癬、天疱瘡、水泡性類天疱瘡、表皮水泡症、じんま疹、脈管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、ざ瘡、円形脱毛症、好酸球性筋膜炎および粥状硬化症の治療にも

15 使用できる。本発明化合物は、より特定的には脱毛を予防し、毛芽を形成し、および/または毛髪を発生させ、かつ成長させることによって、女性型もしくは男性型脱毛症または老年性脱毛症の治療のような毛髪の回復を行うのに使用できる。

本発明の化合物は呼吸器疾患、たとえばサルコイドーシス、肺纖維症、特発性間質性肺炎ならびに可逆的閉塞性気道疾患、たとえば気管支喘息、小児喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息および塵埃性喘息、特に慢性もしくは難治性喘息（たとえば遅発性喘息および気道過敏）、気管支炎等を含む喘息のような症状の治療にも適用可能である。本発明化合物は虚血に関連した肝障害の治療にも使用できる。さらに、特定の眼疾患、たとえば結膜炎、角結膜炎、角膜炎、春季カタル、ペーチェット病に関連したブドウ膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮変性症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレイブス眼病、重症眼内炎症等にも有効である。

10 本発明化合物は、また、粘膜もしくは血管の炎症〔たとえば、ロイコトリエンB<sub>4</sub>媒介疾患、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓病に起因する血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患（たとえば、クローン病および潰瘍性大腸炎）、壊死性大腸炎〕、熱性熱傷に関連した腸損傷の予防または治療にも使用できる。本発明組成物は間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒性症候群および糖尿病性ネフロバシーのような腎疾患；多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病および神經根症から選択される神經病；甲状腺機能亢進症およびバセドウ氏病のような内分泌疾患；純赤血球無形成症、無形成貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、顆粒球減少症および赤血球生成欠如のような血液の病気；骨粗鬆症のような骨の病気；サルコイドーシス、肺纖維症および特発性間質性肺炎のような呼吸器疾患；皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性魚鱗疹、光アレルギー性敏感症および皮膚T細胞リンパ腫のような皮膚病；動脈硬化、大動脈炎、結節性多発動脈炎および心筋症のような循環器疾患；強皮症、ベグネル肉芽腫およびシェーグレン症候群のような膠原病；脂肪症；好酸性筋膜炎；歯周疾患；ネフローゼ症候群；溶血性尿毒性症候群；ならびに筋ジストロフィーの治療または予防でも使用できる。

20 本発明化合物は腸の炎症／アレルギー、たとえばCeliac病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病および潰瘍性大腸炎ならびに食品に関

25

連したアレルギー性疾患であって、胃腸管には直接関係のない症状を示すもの、たとえば偏頭痛、鼻炎および湿疹の予防または治療にも適している。さらに、肝臓再生活性および／または肝細胞の肥大および過形成を促進する活性を有することから、本発明化合物は免疫原性疾患（たとえば、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変および硬化性胆管炎を含む慢性自己免疫性肝疾患）、部分的肝臓切除、急性肝臓壞死（たとえば、毒素、ウィルス性肝炎、ショックまたは酸素欠乏による壞死）、B型ウィルス性肝炎、非A型／非B型肝炎および肝硬変のような肝疾患の治療および予防に使用できる。

本発明化合物は、また、悪性関節リウマチ、アミロイドーシス、劇症肝炎、シヤイ・ドレーガー症候群、膿瘍性乾癬、ペーチェット病、全身性エリテマトーデス、内分泌性眼障害、進行性全身性硬化症、混合性結合組織病、大動脈炎症候群、ウェグナー肉芽腫、活動性慢性肝炎、エバンス症候群、花粉症、特発性副甲状腺機能低下症、アジソン病（自己免疫性副腎炎）、自己免疫性睾丸炎、自己免疫性卵巢炎、寒冷血球凝集素症、発作性寒冷血色素尿症、悪性貧血、成人性T細胞白血病、自己免疫性萎縮性胃炎、ルボイド肝炎、尿細管間質性腎炎、膜性腎炎、筋萎縮性側索硬化症、リウマチ熱、心筋梗塞後症候群、交感性眼炎の予防または治療に使用することができる。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、場合によっては他の抗リウマチ剤（金剤、ベニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット、アクタリット、サラゾスルファビリジンなど）、免疫抑制剤、ステロイド剤（ブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、デキサメサゾン、ヒドロコルチゾンなど）または非ステロイド性抗炎症薬などと一緒に使用することができる。なお、免疫抑制剤として特に好ましいものは、アザチオプリン、シクロフォスファミド、メトレキセート、ブレキナールナトリウム、デオキシスバガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスボリン、ラバマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイド、OKT-3、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-6抗体およびFTY720 (EP627406-B1) から選択される。非ステロイド性

抗炎症薬としては、アスピリン、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、アンフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ナプロキセン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフ  
5 ェナム酸、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカムなどがあげられる。

前述のように、本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩は新規作用機序を有し、各種自己免疫疾患の治療に使用される既存の抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤あるいは非ステロイド性抗炎症薬などとは異なる作用機序を有する  
10 ことから、既存の前記薬剤と併用した場合において相乗作用を示すことが期待できる。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を医薬上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤  
15 （錠剤、ビル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴用剤、点眼剤、眼軟膏剤、坐剤、軟膏剤あるいはローション剤など）の形態で経口的または非経口的に投与することができる。

医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射、点滴法あるいは点眼法などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、たとえば水溶液などの非毒性の、非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射できる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リングル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油

を用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然、合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然、合成あるいは半合成のモノ、ジあるいはトリグリセリド類も包含される。注射剤とする場合は、必要により適当な懸濁化剤、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤などを併用してもよい。直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバター、ポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管内の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。経口投与用の固体投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ビル剤、カプセル剤などの上記したもののがあげられる。そのような剤型において、活性成分化合物は少なくとも1つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギメント類、キチン類、キトサン類、ベクチン類、トラガントガム類、アラビアガム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類、またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、通常のように、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アルコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩解剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤などがあげられる。錠剤およびビル剤は、さらにエンテリックコーティングされて製造することもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野において通常用いられる不活性希釈剤、たとえば水などを含んでもよい。点眼剤とする場合は、水性液剤または水溶液が用いられ、特に無菌の注射用水溶液があげられる。この点眼用液剤には緩衝剤、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、粘稠剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。軟膏剤とする場合は、油脂性基剤、乳剤性基剤、水溶性基剤、懸濁性基剤などが用いられ、溶解・吸収促進剤を適宜配合することもできる。ローション剤とする場

合は、液体媒体に分散または一部溶解させ、乳化剤、溶解・吸収促進剤、粘稠化剤および安定化剤を適宜配合することができる。

また、本発明の一般式 (I) により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩は、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症

5 薬から選ばれる 1 ないし 2 以上の薬剤と併用することにより優れた治療上の効果を期待することができる。ここで、「併用」とは、本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩と抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる 1 ないし 2 以上の薬剤との併用組成物、および本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩を含む抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる 1 ないし 2 以上の薬剤の作用増強剤としての使用を意味し、2 以上の活性成分化合物を混合し、または混合せずに、同時に用いる場合あるいは時間差を設けて用いる場合の両方を含み、組み合わせての使用および併用を含むものである。上記一般式 (I) により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩および抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる 1 ないし 2 以上の薬剤とを併用することを特徴とする本発明の医薬は、本発明一般式 (I) により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる 1 ないし 2 以上の薬剤とを組み合わせて用いる限り、その使用形態は特に限定されない。たとえば、(A) 一般式 20 (I) で表される化合物またはその医薬上許容しうる塩、および (B) 抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる 1 ないし 2 以上の薬剤とをそれぞれ通常投与されるような製剤として配していくてもよいし、それらを予め合わせた組成物であってもよい。本発明の併用医薬としては、例えば、一般式 (I) により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる 1 ないし 2 以上の薬剤とを、公知の製剤学的製造法に準じ、所望により薬学的に許容され得る希釈剤、賦形剤などを用い、混合して一剤とするか、そ

それを別途、所望により薬学的に許容され得る希釈剤、賦形剤などを用い各製剤とするか、またはそれを別途製剤化したものを一つの容器に梱包した組み合わせ製剤（セット、キット、パック）としてもよい。例えば、本発明の併用医薬は、（1）一般式（I）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩を含有する製剤と、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる1ないし2以上の薬剤の同一または別々の製剤が梱包された組み合わせ製剤、または（2）一般式（I）により表される化合物またはその医薬上許容しうる塩と、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる1ないし2以上の薬剤とを含有する組成物として用いることができる。

本発明の併用医薬の投与経路としては、上記した本発明化合物の医薬の投与経路と同じように、経口投与、非経口投与のいずれであってもよく、具体的には、対象とする疾患の部位などを考慮して決められる。本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩と抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる1ないし2以上の薬剤とを別途製剤化した場合、これらは別々に、同時に、または時間差を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与してもよい。本発明の併用医薬を投与するに際し、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および非ステロイド性抗炎症薬から選ばれる1ないし2以上の薬剤は、それぞれ上記と同じような常法によって、調製された剤形で投与できる。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を併用組成物として用いる場合、その組成割合は任意の割合であるが、併用して配合する各種薬剤の種類や力価等の要因に応じて本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩の配合量を決定することができる。また、併用医薬として用いる場合、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩、ならびに併用する薬剤の投与量は、各々通常用いられる範囲内で適宜決定されるが、相乗効果を期待して、各々の薬剤を単独に使用する場合の投与量に比べて各々少ない投与量で投与することが好ましい。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を医薬または併用医薬として用いる場合、その投与量は、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組み合わせ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、あるいは、その他の要因を考慮して決められる。

5 本発明化合物またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には、皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01から100mg/人/日、好ましくは0.01から50mg/人/日投与され、また、経口的には約0.01から1000mg/人/日、好ましくは0.01から500mg/人/日投与されることが好ましい。

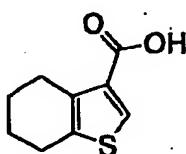
10 また、一般式(Va)、(Vb)の化合物は新規物質であり、一般式(I)で表される化合物の合成中間体として有用である。なお、一般式(Va)の化合物としては、原料合成例1-1で得られる化合物が好ましく、また一般式(Vb)の化合物としては原料合成例2-9および原料合成例12-16で得られる化合物  
15 が好ましい。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を原料合成例、実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらより何ら限定されるものではない。

原料合成例1：4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸

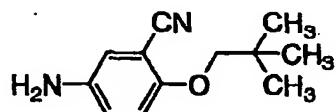
20 ルボン酸



シクロヘキサン98g、シアノ酢酸エチル113g、イオウ32gおよびビ  
25 ペリジン85gをエタノール250mlに加え、78°Cで3時間攪拌した後反応

液を冷却し、析出した結晶を濾取した。この結晶をテトラヒドロフラン300mlに加え、さらに亜硝酸イソアミル351gおよびトリエチルアミン202gとともに室温下で24時間攪拌することにより、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸エチル101gを得た。これを塩基条件5下加水分解を行うことにより、標記化合物85gを得た。融点：170～172°C

原料合成例2：5-アミノ-2-ネオペンチルオキシベンゾニトリル



10

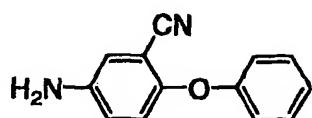
2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル91g、ネオペンチルアルコール52gを含むジメチルホルムアミド溶液364mlに、氷冷下60%含有水素化ナトリウム27.8gを添加し、1時間攪拌した。反応液を水に加え、トルエンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、15減圧下溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、酢酸エチル-n-ヘキサン混合溶媒から再結晶を行うことにより2-ネオペンチルオキシ-5-ニトロベンゾニトリル105gを得た。続いて、塩化アンモニウム10gおよび鉄粉75gを水286mlおよびエタノール753mlの混合溶媒に加え、65°Cに加熱した後、2-ネオペンチルオキシ-5-ニトロベンゾニトリル80.5gを20分かけて分割して加え、還流温度で30分間攪拌した。反応液を氷冷した後、濾過し、減圧下溶媒を留去した。水酸化ナトリウム水溶液を加え、トルエンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、酢酸エチル-n-ヘキサン混合溶媒から再結晶を行うことにより20標記化合物70gを得た。

融点：55～56°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.06 (9H, s), 3.4 - 3.5 (2H, brs), 3.61 (2H, s), 6.74 - 6.82 (3H, m)

原料合成例3：5-アミノ-2-フェノキシベンゾニトリル

5



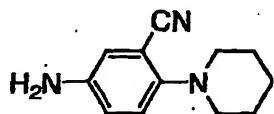
2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル10g、フェノール5.7gを用いて原料合成例2と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物3gを得た。

10 融点：89°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) : 3.6 - 3.9 (2H, brs), 6.81 (1H, d, J = 1.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.3 Hz), 6.93 (1H, m), 6.98 - 7.13 (2H, m), 7.25 - 7.35 (2H, m), 7.46 - 7.49 (1H, m)

原料合成例4：5-アミノ-2-ビペリジノベンゾニトリル

15



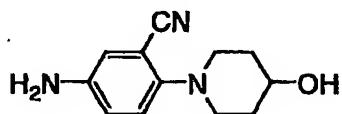
2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル20g、ビペリジン9.34gをアセトニトリル100mlに加え、還流温度で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、  
20 残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶化させた後、メタノールから再結晶することにより5-ニトロ-2-ビペリジノベンゾニトリル17gを得た。続いて、塩化アンモニウム1.6gおよび鉄粉8.4gを水40ml、エタノール120mlの混合溶媒に加え、65°Cに加熱した。その後、5-ニトロ-2-ビペ

リジノベンゾニトリル 10 g を 20 分かけて分割して加え、還流温度で 30 分間攪拌した。反応後、氷冷した後、反応液を濾過した。減圧下溶媒を留去し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、トルエンにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にジイソブロビルエーテルを加えて結晶化させ、酢酸エチル-*n*-ヘキサン混合溶媒から再結晶することにより標記化合物 8. 3 g を得た。

融点：148～149°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.50 - 1.59 (2H, m), 1.71 - 1.79 (4H, m), 2.96 - 3.04 (4H, m), 3.6 (2H, brs), 6.76 - 6.90 (3H, m).

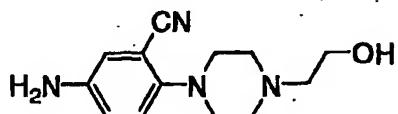
10 原料合成例 5 : 5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル



15 2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 3.6 g、4-ヒドロキシピペリジン 5.0 g を用いて原料合成例 4 と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物 2.5 g を得た。融点：144～145°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.70 - 1.79 (2H, m), 1.81 - 2.04 (2H, m), 2.78 - 2.86 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.7 - 3.8 (1H, m), 3.7 - 3.8 (2H, brs), 6.85 - 6.94 (3H, m)

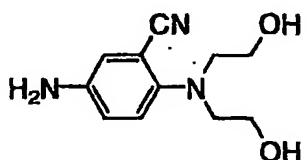
20 原料合成例 6 : 5-アミノ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル



2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル15g、ビペラジノエタノール16gを用いて、原料合成例4と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物15gを得た。融点：137～138°C

5  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.44 (2H, dd,  $J$  = 5.3, 6.6 Hz), 2.55 (4H, dd,  $J$  = 4.0, 5.3 Hz), 2.90 (4H, dd,  $J$  = 4.0, 5.3 Hz), 3.51 (2H, dt,  $J$  = 5.3, 6.6 Hz), 4.39 (1H, t,  $J$  = 5.3 Hz), 5.17 (2H, brs), 6.81 - 6.86 (2H, m), 6.93 (1H, m).

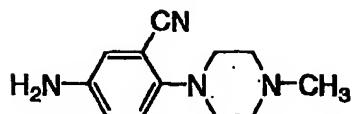
原料合成例7：5-アミノ-2-[N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ベンゾニトリル



2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル25.5gおよびジエタノールアミン102gを用いて原料合成例4と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物24gを得た。融点：38°C

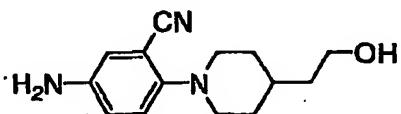
15  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.26 (4H, dd,  $J$  = 5.3, 5.9 Hz), 3.60 (4H, dd,  $J$  = 5.3, 5.9 Hz), 3.7 - 4.0 (4H, brs), 6.86 - 6.91 (2H, m), 7.10 - 7.13 (1H, m)

原料合成例8：5-アミノ-2-(4-メチルビペラジン-1-イル)ベンゾニトリル



2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 15 g およびメチルビペラジン 9.8 g を用いて原料合成例 4 と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物 11. 1 g を得た。融点: 45~46°C

原料合成例 9 : 5-アミノ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-5-イル]ベンゾニトリル



2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 10 g およびビペリジンエタノール 2.1 g を用いて原料合成例 4 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 9. 5 g を得た。融点: 60~63°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.44 - 1.53 (3H, m), 1.59 - 1.72 (4H, m), 2.92 - 2.99 (5H, m), 3.34 (2H, brs), 6.55 - 6.59 (2H, m), 6.76 - 6.81 (1H, m)

原料合成例 10 : 4-モルホリノビペリジン



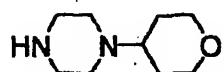
トルエン 600 mL に 1-エトキカルボニル-4-ビペリドン 250 g、モルホリン 152.0 g、p-トルエンスルホン酸 5 g を加え、脱水を行いながら、15 時間加熱還流した。その後、溶媒を留去し、得られた油状成分を氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 58 g を含むエタノール 1 L の懸濁液に加え、更に室温 10 時間攪拌した。反応液を希塩酸にて処理した後、減圧下溶媒を留去し、これに 2-プロパノール 2 L、および水酸化カリウム 365 g を加え、80°C で 15 時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた油状成分を蒸留により精製することにより標記化合物 168 g を得た。

沸点: 95~100°C/1.2 mmHg

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  (ppm): 1.3 - 1.4 (2H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.2 - 2.3 (1H, m), 2.5 - 2.6 (4H, m), 3.1 - 3.2 (2H, m), 3.7 - 3.8 (4H, m)

原料合成例 11: 4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ

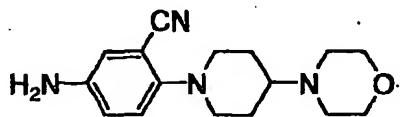
5 ル) ピペラジン



1-エトキカルボニルピペラジン 50 g および 2, 3, 5, 6-テトラヒドロピラン-4-オン 34 g を用いて原料合成例 10 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 21 g を得た。沸点: 95~100°C/5 mmHg

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  (ppm) 1.5 - 1.65 (2H, m), 1.7 - 1.8 (2H, m), 2.35 - 2.45 (1H, m), 2.45 - 2.6 (4H, m), 2.85 - 2.95 (4H, m), 3.3 - 3.45 (2H, m), 3.95 - 4.1 (2H, m).

原料合成例 12: 5-アミノ-2-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル



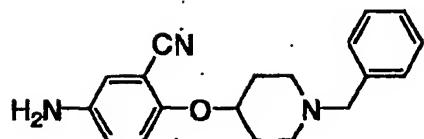
2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 10 g および 4-モルホリノピペリジン 27 g を用いて、原料合成例 4 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 9.4 g を得た。融点: 84~86°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  (ppm): 1.49 - 1.57 (2H, m), 1.86 (2H, d, J = 11.2 Hz), 2.20 - 2.25 (1H, m), 2.42 - 2.58 (4H, m), 2.59 - 2.64 (2H, m), 3.20 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.58 (4H, m), 5.18 (2H, brs), 6.79 - 6.80 (2H, m), 6.93 - 6.95

(1H, m).

原料合成例 13 : 5-アミノ-2-(1-ベンジルピペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル

5

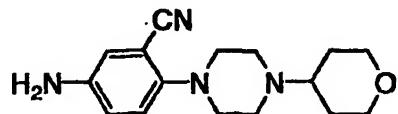


2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 1.0 g および 1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン 11.5 g を用いて原料合成例 2 と同様に反応・処理することにより油状の標記化合物 7 g を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.80 - 1.98 (5H, m), 2.33 (2H, m), 2.70 - 2.85 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.59 (2H, brs), 4.29 (1H, m), 6.81 - 6.83 (8H, m).

原料合成例 14 : 5-アミノ-2-[4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ベンゾニトリル

15



2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 1.0 g および 4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン 2.7 g を用いて原料合成例 4 と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物 10.5 g を得た。

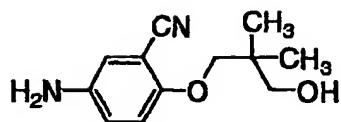
20 融点 : 162 °C

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.39 - 1.43 (2H, m), 1.71 (2H, d,  $J = 11.7$  Hz), 2.38 - 2.50 (1H, m), 2.52 - 2.63 (4H, brs), 2.86 - 2.97 (4H, brs), 3.28 (2H, dd,  $J = 11.2, 11.7$  Hz), 3.88 (2H, d,  $J = 9.7$  Hz), 5.19 (2H, brs), 6.81 (2H,

brs), 6.92 - 6.94 (1H, m)

原料合成例 15 : 5-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロポキシ)ベンゾニトリル

5

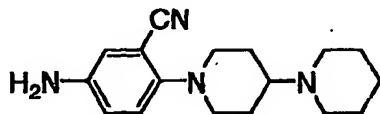


2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 10 g および 2,2-ジメチル-1,3-プロパンジオール 5.7 g を用いて原料合成例 2 と同様に反応・処理を行うことにより、淡黄色液体 7.2 g を得た。得られた液体を塩化水素/2-プロパ

10 ノール溶液にて処理し塩酸塩とした。融点: 194~196°C

原料合成例 16 : 5-アミノ-2-(4-ビペリジノビペリジン-1-イル)ベンゾニトリル

15

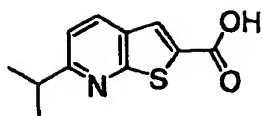


2-クロロ-5-ニトロベンゾニトリル 3.9 g、ビペリジノビペリジン 7.

2 g を用いて原料合成例 4 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 6.2 g を得た。融点: 134~135°C

原料合成例 17 : 6-イソプロピルチエノ [2,3-b] ピリジン-2-カルボ

20 ン酸



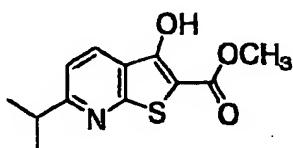
(1) 米国特許第5,001,137号(1991年3月19日)に従い合成した3-シアノ-6-イソプロピル-2-メルカブトピリジン50g、ナトリウムエトキシド22.9g、およびプロモ酢酸エチル34.2mlをエタノール500mlに加え、室温で1時間攪拌した後、溶媒を留去し、残渣をエタノールより再結晶することにより、3-アミノ-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル69.3gを得た(融点:161~162°C)。

(2) このエステル30gと亜硝酸イソアミル45.7mlをテトラヒドロフラン300mlに加え、60°Cで2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相;クロロホルム)にて分離精製することにより、6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル7.1gを得た。融点:73~74°C

(3) これを常法に従い塩基性条件下加水分解を行うことにより、標記化合物5.8gを得た。融点:218~220°C

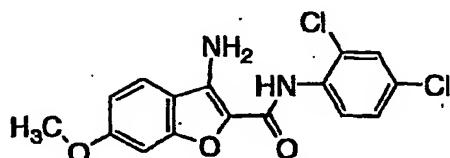
<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.28 (6H, d, J = 7.2 Hz), 3.10 - 3.25 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.14 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 7.6 Hz).

原料合成例18: 3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル



氷冷下、金属ナトリウム 6.9 g をメタノール 70 ml に加え、攪拌下チオグリコール酸メチル 3.2 g を加えた後、更に米国特許第 5,001,137 号 (1991 年 3 月 19 日) に従い合成した 2-クロロ-6-イソプロピルビリジン-3-カルボン酸メチルエステル 4.2 g をジメチルホルムアミド 170 ml に溶解させて加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を含水メタノールより再結晶することにより、標記化合物 20.9 g を得た。融点: 80~81°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.35 (6H, d, J = 7.2 Hz), 3.10~3.25 (1H, m), 3.96 (3H, s), 7.44 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 10.19 (1H, s).  
実施例 1: 3-アミノ-N-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド 1/4 水和物



15

特開平 8-253466 に記載の方法に従い合成した 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾニトリル 3 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解させ、これに氷冷下 3 級ブトキシカリウム 5 g を加え、30 分間攪拌の後、2-クロロ-N-(2,4-ジクロロフェニル)アセトアミドを加え、さらに 1 時間攪拌した。その後、水 20 ml を加え、結晶を析出させた。この結晶をエタノール 20 ml に加え溶液とし、これにナトリウムエトキシド 0.6 mg を添加し 78°C で 1 時間攪拌した後、冷却することにより標記化合物 1.36 g を得た。

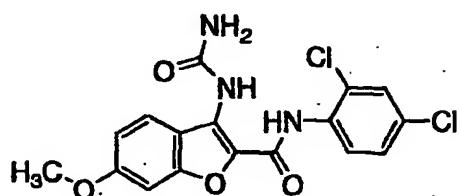
融点: 187~188°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.84 (3H, s), 6.35 (2H, brs), 6.91 (1H, dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz),

7.70 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.68 (1H, brs).

実施例2 : N-(2, 4-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-3-ウレイド-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド

5

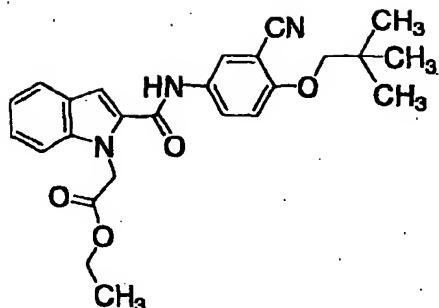


実施例1で得た3-アミノ-N-(2, 4-ジクロロフェニル)-6-メトキシベンゾフラン-2-カルボキサミド 1/4水和物0.9gをジクロロメタン10mlに溶解させ、さらに氷冷下、これにクロルスルホニルイソシアート0.4gを加え、さらに室温で1時間攪拌した。その後、水を加え、析出した結晶を、含水ジメチルホルムアミドより再結晶することにより、標記化合物0.3gを得た。融点: > 260°C

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.86 (3H, s), 6.73 (2H, brs), 6.93 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.2$  Hz), 7.11 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 7.48 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.6$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 9.03 (1H, brs), 9.94 (1H, brs).

実施例3 : [2-(N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル)カルバモイル)インドール-1-イル]酢酸エチル

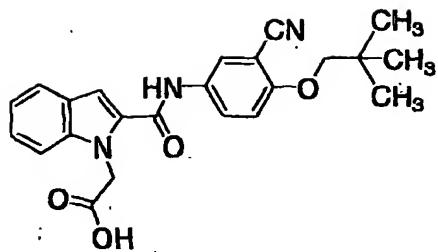
20



1 H-インドール-2-カルボン酸にジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム、  
プロモ酢酸エチルを反応させることにより得られた1-(エトキシカルボニルメ  
5 チル)インドール-2-カルボン酸2 g、5-アミノ-2-ネオベンチルオキシ  
ベンゾニトリル1.6 g、トリエチルアミン2.4 gおよびシアノリン酸ジエチ  
ル2 gをジメチルホルムアミド溶液20 mLに加え、室温にて1時間攪拌した。  
その後、反応液を希塩酸にて処理し、有機層を酢酸エチルで抽出した。抽出液を  
炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて  
10 乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にメタノールを加えて結晶化させ、この結晶  
を含水メタノールより再結晶をすることにより標記化合物2.3 gを得た。融  
点: 169~170°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.09 (9H, s), 1.32 (3H, t, J = 7.3 Hz),  
3.67 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.38 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.08 - 7.13 (1H,  
15 m), 7.22 - 7.29 (2H, m), 7.55 - 7.60 (2H, m), 7.61 - 7.64 (1H, m), 8.09 (1H, s),  
10.61 (1H, s).

実施例4: [2-(N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル)カル  
バモイル)インドール-1-イル]酢酸

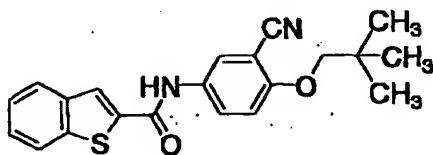


実施例3で得た [2-(3-シアノ-4-メオベンチルオキシフェニルカルバモイル)インドール-1-イル] 酢酸エチル 1. 3 g を水酸化ナトリウムを用いて定法に従い加水分解することにより標記化合物 0. 4 g を得た。

融点: 194~195°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.04 (9H, s), 3.79 (2H, s), 5.34 (2H, s), 7.12 - 7.18 (1H, m), 7.24 - 7.34 (2H, m), 7.13 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 2.6, 9.2 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.43 (1H, s).

実施例5: N-(3-シアノ-4-メオベンチルオキシフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

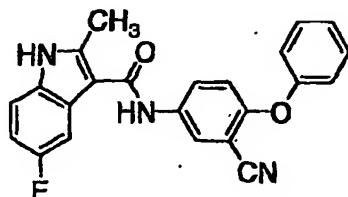


15

ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 1. 5 g および 5-アミノ-2-メオベンチルオキシフェニルベンゾニトリル 1. 7 g を用いて実施例3と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 1. 9 g を得た。融点: 227°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.09 (9H, s), 3.69 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.39 - 7.49 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.80 - 7.89 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.00 (1H, brs).

実施例6：N-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド



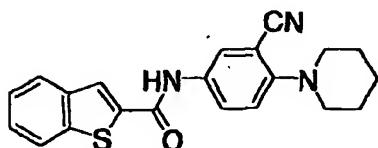
5

5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸1. 2 g および塩化チオニル0. 9 g をジクロロエタン10 ml に加え、83°Cで1時間攪拌した後、溶媒を留去した。これに室温下、5-アミノ-2-フェノキシベンゾトリル1. 3 g を含む10 mlのピリジン溶液を加え、1時間攪拌した後、反応液に水を加えた。有機層を酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加え結晶化させ、これを含水ジメチルホルムアミドから再結晶することにより、標記化合物0. 3 gを得た。融点：237°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  (ppm) : 2.63 (3H, s), 6.95 - 7.00 (1H, m), 7.10 - 7.12 (3H, m), 7.20 - 7.25 (1H, m), 7.34 - 7.44 (1H, m), 7.45 - 7.56 (3H, m), 7.96 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.84 (1H, s), 11.78 (1H, s).

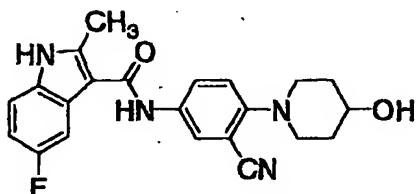
実施例7：N-(3-シアノ-4-ビペリジノフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

20



ベンゾ [b] チオフェン-2-カルボン酸1. 7 g および5-アミノ-2-ビペリジノベンゾニトリル2. 0 g を用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物1. 0 gを得た。融点：219～245°C

実施例8：N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フ  
5 ェニル]-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド

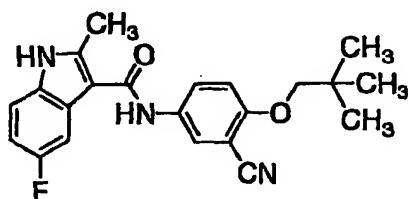


5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸0. 9 g および5-アミノ-2-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)ベンゾニトリル1. 1 g を用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物0. 6 gを得た。融点：169～171°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.53 - 1.66 (2H, m), 1.88 - 1.91 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.83 - 2.91 (2H, m), 3.29 - 3.35 (2H, m), 3.62 - 3.69 (1H, m),  
15 4.71 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.96 (1H, dt, J = 2.6, 9.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 4.6, 8.6 Hz), 7.43 - 7.48 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J = 2.6, 9.2 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.63 (1H, s), 11.74 (1H, s).

実施例9：N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド 1/4水和物

20

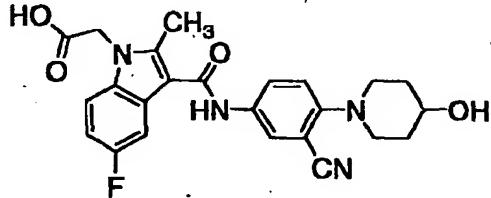


5-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸 1 g および 5-アミノ-2-ネオペンチルオキシベンゾニトリル 1. 1 g を用いて、実施例 6 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 0. 6 g を得た。

5 融点: 169 ~ 171°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm) : 1.10 (9H, s), 3.72 (2H, s), 6.91 (1H, dt, J = 2.6, 6.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 4.6, 8.6 Hz), 7.41 - 7.46 (1H, m), 7.80 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.38 (1H, s), 10.82 (1H, s).

10 実施例 10: [3-(N-(3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル)カルバモイル)-5-フルオロー-2-メチルインドール-1-イル] 酢酸。



15

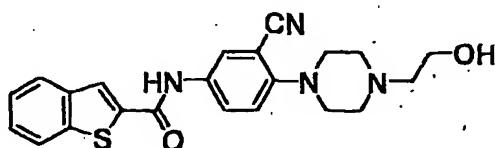
5-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸にジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム、プロモ酢酸エチルを反応させることにより得られた 1-(エトキシカルボニルメチル)-5-フルオロー-2-メチルインドール-2-カルボン酸 3 g、および 5-アミノ-2-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)ベンゾニトリル 3. 2 g を用いて実施例 3 および 4 と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物 1. 4 g を得た。

融点: > 250°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.59 - 1.66 (2H, m), 1.87 - 1.91 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.73 - 2.91 (2H, m), 3.30 - 3.34 (2H, m), 3.63 - 3.69 (1H, m),

4.6 - 4.7 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 7.02 (1H, dt,  $J = 2.6, 9.2$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.9$  Hz), 7.52 (1H, dd,  $J = 4.6, 9.2$  Hz), 7.86 - 7.90 (1H, m), 8.07 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 9.86 (1H, s).

実施例 11 : N - [3 - シアノ - 4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジ  
5 ン - 1 - イル) フェニル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド

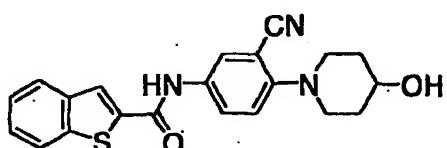


ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 1 g および 5 - アミノ - 2 - [4 -  
10 (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] ベンゾニトリル 1. 2 g を用  
いて、実施例 6 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 0. 8 g を得  
た。融点 : 238 ~ 239 °C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.45 - 2.52 (2H, m), 2.59 - 2.61 (4H,  
m), 3.11 - 3.14 (4H, m), 3.55 (2H, q,  $J = 5.9$  Hz), 4.43 (1H, t,  $J = 5.9$  Hz), 7.21  
15 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.47 - 7.51 (2H, m), 7.91 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.2$  Hz), 7.96 -  
8.03 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.34  
(1H, s), 10.63 (1H, s).

実施例 12 : N - [3 - シアノ - 4 - (4 - ヒドロキシビペリジン - 1 - イル)  
フェニル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド

20



ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 4 g および 5 - アミノ - 2 - (4 -

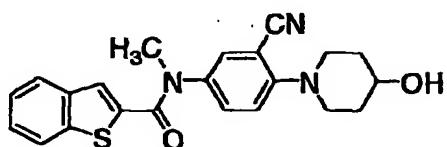
ヒドロキシビペリジン-1-イル) ベンゾニトリル4 gを用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物2. 8 gを得た。

融点：224～225°C

5  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 - 1.67 (2H, m), 1.88 - 1.92 (2H, m),  
2.86 - 2.91 (2H, m), 3.27 - 3.38 (2H, m), 3.44 - 3.71 (1H, m), 4.74 (1H, d,  $J$  = 4.6 Hz), 7.20 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 7.45 - 7.54 (2H, m), 7.90 (1H, dd,  $J$  = 2.6, 9.2 Hz), 7.98 - 8.07 (2H, m), 8.08 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz), 8.10 (1H, s), 10.62 (1H, brs).

実施例13：N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]-N-メチルベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

10



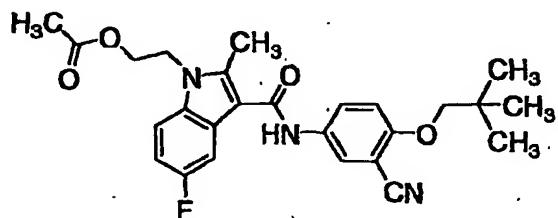
実施例12で得たN-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド2. 0 g、第3  
15 級ブチルジメチルシリルクロリド0. 9 gおよびイミダゾール0. 4 gをジメチルホルムアミド20 mlに加え、室温下12時間攪拌した。その後、反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出した。抽出物を炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミドに溶解させ、氷冷下水素化ナトリウム0. 2  
20 g (60%含有)を加え1時間攪拌した後、ヨウ化メチル0. 6 gを加え、更に1時間攪拌した。反応液を水にて処理し、有機層をトルエンにて抽出した。抽出物を水洗後、減圧下溶媒を留去し、残渣にテトラブチルアンモニウムフロリド0. 93 gおよびテトラヒドロフラン15 mlを加え、60°Cで4. 5時間攪拌した。その後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(移動相：  
25 クロロホルム)にて分離精製することにより、標記化合物0. 8 gを得た。融

点: 211~212°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.15 - 1.67 (2H, m), 1.86 - 1.92 (2H, m), 2.92 - 3.16 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.35 - 3.44 (2H, m), 3.61 - 3.72 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, s), 7.34 - 7.40 (2H, m), 7.53 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.76 - 7.80 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.90 (1H, d, J = 7.9 Hz).

実施例 14 : 1-(2-アセチルオキシエチル)-N-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-5-フルオロ-2-メチルインドール-3-カルボキサミド

10

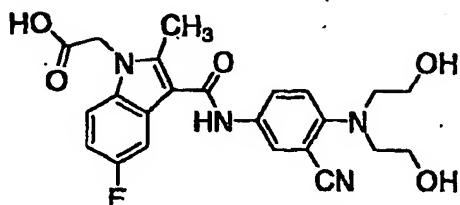


実施例 9 で得た N-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド 1/4 水和物 15 0.8 g、炭酸カリウム 0.2 g および酢酸 2-プロモエチル 0.4 g をジメチルホルムアミド 5 ml に加え、40°C で 3 時間攪拌した。その後、反応液を水にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（移動相：クロロホルム）にて分離精製することにより、標記化合物 0.3 g を得た。

20 融点: 124~125°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.10 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.70 (2H, s), 4.32 - 4.38 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.00 (1H, dt, J = 2.6, 6.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 4.6, 9.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.6, 9.2 Hz), 7.50 (1H, brs), 7.74 (1H, dd, J = 2.6, 9.2 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.6 Hz).

実施例 15 : [3 - (N - (4 - [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] - 3 - シアノフェニル) カルバモイル) - 5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 1 - イル] 酢酸 1 / 2 水和物



5

5 - フルオロ - 2 - メチルインドール - 3 - カルボン酸 1. 0 g および 5 - アミノ - 2 - [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] ベンゾニトリル 0. 9 g を用いて実施例 3 および 4 と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物 10 0. 6 g を得た。融点 : 150 ~ 153°C

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.55 (3H, s), 2.67 (2H, s), 3.45 (4H, t, J = 5.9 Hz), 3.56 (4H, t, J = 5.9 Hz), 5.09 (2H, brs), 7.02 (1H, dt, J = 2.6, 6.6 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 2.6, 9.9 Hz), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.77 - 7.82 (1H, m), 7.98 (1H, d, J = 2.6 Hz), 9.79 (1H, s).

15 実施例 16 : N - [4 - (N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ) - 3 - シアノフェニル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド 1 / 4 水和物



20

ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 1. 0 g および 5 - アミノ - 2 - [N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノ] ベンゾニトリル 0. 9 g を用

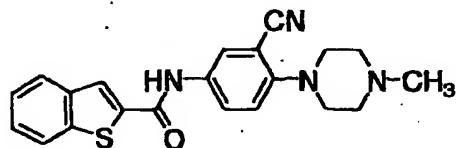
いて実施例 6 と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物 0. 3 g を得た。

融点 : 163~168°C

1H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.49 (4H, t, J = 5.9 Hz), 3.55 (4H, t, J = 5.9 Hz), 4.65 (2H, brs), 7.19 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.45 - 7.51 (2H, m), 7.79 (1H, dd, 5 J = 2.5, 9.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 3 Hz), 7.99 - 8.01 (1H, m), 8.04 - 8.06 (1H, m), 8.30 (1H, s), 10.54 (1H, brs)

実施例 17 : N-[3-シアノ-4-(4-メチルビペラジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

10

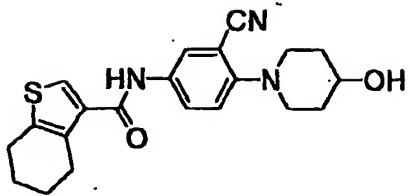


ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 1. 3 g および 5-アミノ-2-(4-メチルビペラジン-1-イル)ベンゾニトリル 1. 6 g を用いて、実施例 6 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 1. 0 g を得た。

15 融点 : 263~264°C

1H-NMR (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 2.24 (3H, s), 3.13 - 3.14 (4H, m), 3.34 - 3.35 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.47 - 7.51 (2H, m), 7.90 - 7.93 (1H, m), 8.00 - 8.08 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.32 (1H, s), 10.64 (1H, s).

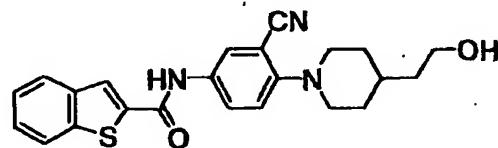
実施例 18 : N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキサミド



4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸1.  
 2 gおよび5-アミノ-2-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)ベンゾニ  
 5 トリル1. 3 gを用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより標記化合  
 物1. 2 gを得た。融点：172～173°C

<sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ : 1.55 - 1.63 (2H, m), 1.64 - 1.80 (4H, m),  
 1.86 - 1.90 (2H, m), 2.7 - 2.8 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 9.2 Hz), 3.29 - 3.34 (2H, m), 3.65 - 3.68 (1H, m), 4.70 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.92 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.10 (1H, s);

実施例19：N-[3-シアノ-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド



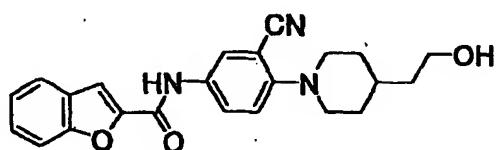
15 ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸1. 5 gおよび5-アミノ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-1-イル]ベンゾニトリル1. 4 gを用いて、実施例6と同様に反応・処理を行うことにより標記化合物0. 8 gを得た。融点：218°C

20 <sup>1</sup>H-NMR (270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ : 1.31 - 1.40 (2H, m), 1.42 - 1.45 (2H, m), 1.50 - 1.60 (1H, m), 1.79 - 1.85 (2H, m), 2.73 - 2.89 (2H, m), 3.38 - 3.46 (4H, m), 4.39 - 4.42 (1H, m), 7.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.48 - 7.54 (2H, m), 7.89 - 7.92

(1H, m), 7.92 - 8.00 (1H, m), 8.03 - 8.07 (1H, m), 8.08 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.23 (1H, s), 10.62 (1H, s)

実施例 20 : N - {3 - シアノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル] フェニル} ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボキサミド

5



ベンゾ [b] フラン - 2 - カルボン酸 2 g および 5 - アミノ - 2 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル] ベンゾニトリル 3 g を用いて実施

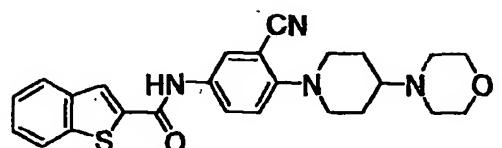
10 例 7 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 0.5 g を得た。

融点 : 214°C

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.40 - 1.75 (5H, m), 1.85 (2H, d,  $J = 12.5$  Hz), 2.80 (2H, t,  $J = 11.9$  Hz), 3.57 (2H, d,  $J = 12.5$  Hz), 3.75 (2H, m), 7.02 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.30 - 7.36 (1H, m), 7.47 (1H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.54 (1H, s), 7.57 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 2.6, 8.6$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.28 (1H, s)

実施例 21 : N - [3 - シアノ - 4 - (4 - モルホリノピペリジン - 1 - イル) フェニル] ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド 1 塩酸塩

20



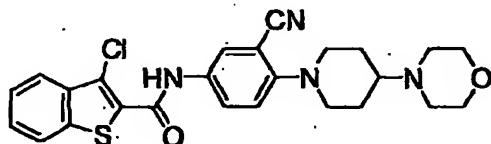
ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボン酸 1 g および 塩化チオニル 0.9 g をジクロロエタン 10 ml に加え、83°C で 1 時間攪拌した後、溶媒を留去した。

これに室温下、5-アミノ-2-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル1.3gを含む10mlのピリジン溶液を加え、1時間攪拌した。その後、反応液に水を加え、有機層を酢酸エチルにて抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去した。残渣に希塩酸を加え結晶化させ、これを含水メタノールから再結晶することにより、標記化合物0.3gを得た。融点: >270°C

1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.70 - 1.85 (2H, m), 2.12 - 2.30 (3H, m), 2.40 - 2.55 (4H, m), 2.71 - 2.80 (2H, m), 3.42 - 3.50 (4H, m), 3.55 - 3.62 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 - 7.44 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 1.9, 9.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.28 (1H, s), 10.67 (1H, s)

実施例22: 3-クロロ-N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

15

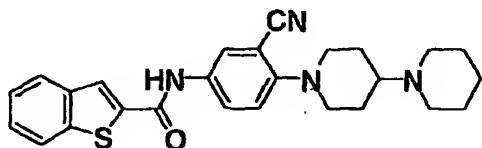


3-クロロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸1.1gおよび5-アミノ-2-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)ベンゾニトリル1.5gを用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物1.3gを得た。

融点: 227~228°C

1H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 1.55 - 1.59 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 11.3 Hz), 2.28 - 2.31 (1H, m), 2.49 - 2.52 (4H, m), 2.80 (2H, dd, J = 11.3, 11.7 Hz), 3.50 (2H, d, J = 12.2 Hz), 3.52 - 3.60 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 - 7.64 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 2.4, 9.3 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.9, 5.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 2.9, 5.8 Hz), 10.65 (1H, s).

実施例23：N-[3-シアノ-4-(4-ビペリジノビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド 1/5水和物



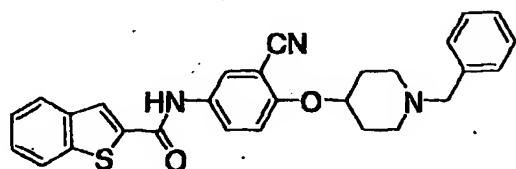
5

ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸1.0gおよび5-アミノ-2-(4-ビペリジノビペリジン-1-イル)ベンゾニトリル1.4gを用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物0.6gを得た。

融点：275°C

10 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  : 1.38 - 1.42 (2H, m), 1.45 - 1.52 (4H, m), 1.58 - 1.66 (2H, m), 1.83 (2H, d, J = 11.3 Hz), 2.33 - 2.39 (1H, m), 2.47 - 2.51 (4H, m), 2.77 (2H, dd, J = 11.3, 11.8 Hz), 3.51 (2H, d, J = 12.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.46 - 7.53 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 8.01 (2H, dd, J = 2.5, 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.33 (1H, s), 10.63 (1H, s).

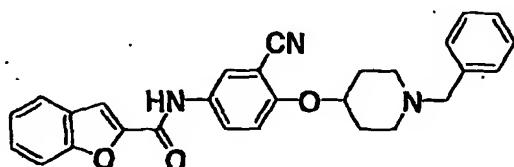
15 実施例24：N-[4-(1-ベンジルビペリジン-4-イルオキシ)-3-シアノフェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド



20 ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸0.7gおよび5-アミノ-2-(1-ベンジルビペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル1.2gを用いて、実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物0.6gを得た。融点：206°C

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  : 1.70 - 1.73 (2H, m), 1.93 - 1.96 (2H, m), 2.29 - 2.33 (2H, m), 2.62 - 2.68 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.60 - 4.63 (1H, m), 7.23 - 7.33 (5H, m), 7.37 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.48 - 7.53 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J = 2.5, 9.3 Hz), 8.01 - 8.03 (2H, m), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.32 (1H, s), 10.64 (1H, s).

5 実施例25 : N-[4-(1-ベンジルビペリジン-4-イルオキシ)-3-シアノフェニル]ベンゾ[b]フラン-2-カルボキサミド

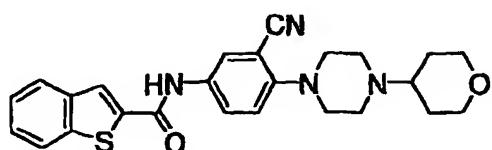


10 ベンゾ[b]フラン-2-カルボン酸1. 2gおよび5-アミノ-2-(1-ベンジルビペリジン-4-イルオキシ)ベンゾニトリル2. 2gを用いて、実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物1. 3gを得た。

融点: 175°C

15 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  : 1.68 - 1.72 (2H, m), 1.94 - 1.97 (2H, m), 2.29 - 2.33 (2H, m), 2.49 - 2.52 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.60 - 4.63 (1H, m), 7.23 - 7.28 (1H, m), 7.32 - 7.40 (5H, m), 7.50 - 7.54 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 2.5, 9.2 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.43 (1H, s), 10.70 (1H, s).

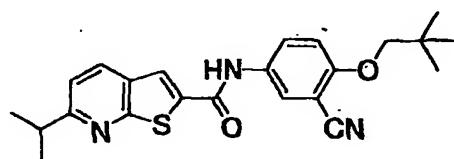
20 実施例26 : N-[3-シアノ-4-(4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ビペラジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド



ベンゾ「b」チオフェン-2-カルボン酸0.4 g および5-アミノ-2-[4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ビペラジン-1-イル]ベンゾニトリル0.6 g を用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物0.6 gを得た。融点：>285°C

5  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  : 1.41 - 1.47 (2H, m), 1.75 (2H, d,  $J$  = 12.2 Hz), 2.42 - 2.50 (1H, m), 2.63 - 2.70 (4H, m), 3.30 - 3.35 (4H, m), 3.90 (2H, d,  $J$  = 12.2 Hz), 7.22 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 7.46 - 7.53 (2H, m), 7.91 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 8.8 Hz), 8.02 - 8.08 (2H, m), 8.10 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz), 8.33 (1H, s), 10.60 (1H, brs).

10 実施例27：N-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ビリジン-2-カルボキサミド

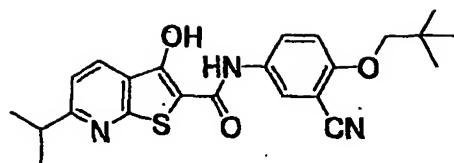


15 6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ビリジン-2-カルボン酸2 g および5-アミノ-2-ネオペンチルオキシベンゾニトリル1.9 g を用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物0.6 gを得た。

融点：244～245°C

1  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  : 1.04 (9H, s), 1.30 (6H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 3.13 - 3.23 (1H, m), 3.80 (2H, s), 7.28 (1H, d,  $J$  = 9.2 Hz), 7.45 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 7.95 (1H, dd,  $J$  = 2.6, 9.2 Hz), 8.06 (1H, d,  $J$  = 2.6 Hz), 8.25 (1H, s), 8.34 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz), 10.66 (1H, brs).

実施例28：N-(3-シアノ-4-ネオペンチルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ビリジン-2-カルボキサミド

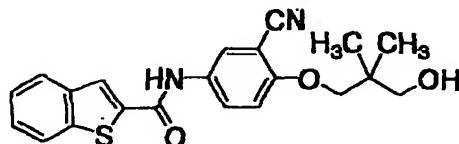


3-ヒドロキシ-6-イソプロピルチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-カルボン酸メチル 1. 6 g および 5-アミノ-2-ネオペンチルオキシベンゾニトリル 2. 6 g を 170°C で 2 時間攪拌した。その後、反応液を希塩酸にて処理し、有機層を酢酸エチルにて抽出した。抽出物を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を含水ジメチルホルムアミドから再結晶することにより標記化合物 0. 6 g を得た。

融点: 211~212°C

10  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.10 (9H, s), 1.37 (6H, d,  $J = 7.3$  Hz), 3.10 - 3.22 (1H, m), 3.72 (2H, s), 6.98 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J = 2.6, 9.2$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz), 8.18 (1H, brs), 8.30 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz).

実施例 29 : N-[3-シアノ-4-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド

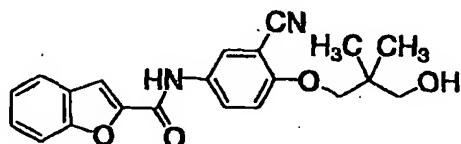


20 ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 0. 77 g, 5-アミノ-2-(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾニトリル 1 塩酸塩 1. 0 g およびトリエチルアミン 0. 6 ml を用いて実施例 6 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 0. 45 g を得た。

融点: 188~189°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.96 (6H, s), 3.32 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.86 (2H, s), 4.70 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.45 - 7.55 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 8.0 - 8.1 (3H, m), 8.33 (1H, s), 10.65 (1H, brs).

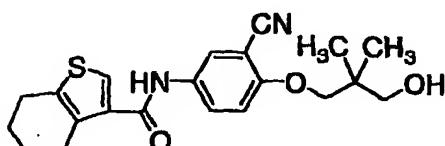
実施例30 : N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニルベンゾ[b]フラン-2-カルボキサミド



ベンゾ[b]フラン-2-カルボン酸0.7g、5-アミノ-2-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾニトリル1塩酸塩1.0gおよびトリエチルアミン0.6mlを用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物0.26gを得た。融点：199～201°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 0.95 (6H, s), 3.31 (2H, s), 3.84 (2H, s), 4.69 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.51 (1H, t, J = 6.8 Hz), 7.7 - 7.85 (3H, m), 7.95 - 8.05 (1H, m), 8.1 - 8.2 (1H, m), 10.69 (1H, brs).

実施例31 : N-[3-シアノ-4-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボキサミド



20

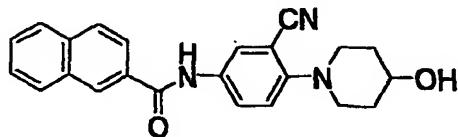
4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸0.78g、5-アミノ-2-(2,2-ジメチル-3-ヒドロキシプロポキシ)ベ

ンソニトリル 1 塩酸塩 1.0 g およびトリエチルアミン 0.6 mL を用いて実施例 6 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 0.87 g を得た。融点：148～150°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.94 (6H, s), 1.7 - 1.8 (4H, m), 2.7 - 2.8 (4H, m), 3.30 (2H, s), 3.89 (2H, s), 4.68 (1H, s), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, s), 8.02 (1H, s), 10.12 (1H, brs).

実施例 32 : N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]ナフタレン-2-カルボキサミド

10

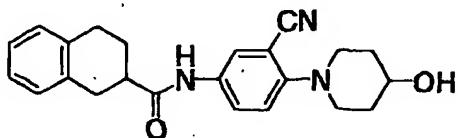


ナフタレン-2-カルボン酸 0.44 g、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)ベンゾニトリル 0.5 g を用いて実施例 6 と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物 0.58 g を得た。

15 融点：183～185°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.55 - 1.65 (2H, m), 1.85 - 1.95 (2H, m), 2.85 - 2.95 (2H, m), 3.3 - 3.4 (2H, m), 3.65 - 3.70 (1H, m), 4.74 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.6 - 7.7 (2H, m), 7.9 - 8.2 (6H, m), 8.57 (1H, s), 10.55 (1H, brs).

20 実施例 33 : N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド



1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸0.45g、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシペリジン-1-イル)ベンゾニトリル0.58gを用いて実施例6と同様に反応・処理を行うことにより、標記化合物0.57gを得た。融点：163～165°C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.5 - 1.6 (2H, m), 1.7 - 1.8 (1H, m), 1.8 - 1.9 (2H, m), 2.0 - 2.1 (1H, m), 2.55 - 2.65 (1H, m), 2.8 - 2.95 (6H, m), 3.2 - 3.3 (2H, m), 3.6 - 3.7 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.05 - 7.1 (4H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.99 (1H, s), 10.13 (1H, brs).

10 上記の原料合成例、実施例と同様にして、以下の化合物を製造することができる。

実施例34：N-[3-シアノ-4-[4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ビペラジン-1-イル]フェニル]ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

15 実施例35：N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノビペリジン-1-イル)フェニル]ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例36：N-[3-シアノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジン-1-イル]フェニル]ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例37：N-(3-シアノ-4-ネオペシチルオキシフェニル)ベンズイミダゾール-5-カルボキサミド

実施例38：N-[3-シアノ-4-[4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ビペラジン-1-イル]フェニル]-1-ベンゾピラン-4(4H)-オン-2-カルボキサミド

実施例39：N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノビペリジン-1-イル)フェニル]-1-ベンゾピラン-4(4H)-オン-2-カルボキサミド

実施例40：N-[3-シアノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジン-1-イル]フェニル]-1-ベンゾピラン-4(4H)-オン-2-カルボ

キサミド

実施例4 1 : N- (3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル) - 1-ベンゾピラン-4 (4H) - オン-2-カルボキサミド

実施例4 2 : N- [3-シアノ-4- [4- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-5H-ビラン-4-イル) ピペラジン-1-イル] フェニル] クマリン-3-カルボキサミド

実施例4 3 : N- [3-シアノ-4- (4-モルホリノピペリジン-1-イル) フェニル] クマリン-3-カルボキサミド

実施例4 4 : N- [3-シアノ-4- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] フェニル] クマリン-3-カルボキサミド

実施例4 5 : N- (3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル) クマリン-3-カルボキサミド

実施例4 6 : N- [3-シアノ-4- [4- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ビラン-4-イル) ピペラジン-1-イル] フェニル] - 3, 4-メチレンジオキシベンズアミド

実施例4 7 : N- [3-シアノ-4- (4-モルホリノピペリジン-1-イル) フェニル] - 3, 4-メチレンジオキシベンズアミド

実施例4 8 : N- [3-シアノ-4- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] フェニル] - 3, 4-メチレンジオキシベンズアミド

実施例4 9 : N- (3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル) - 3, 4-メチレンジオキシベンズアミド

実施例5 0 : N- [3-シアノ-4- [4- (3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ビラン-4-イル) ピペラジン-1-イル] フェニル] キノキサリン-2-カルボキサミド

実施例5 1 : N- [3-シアノ-4- (4-モルホリノピペリジン-1-イル) フェニル] キノキサリン-2-カルボキサミド

実施例5 2 : N- [3-シアノ-4- [4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジ

ン-1-イル] フェニル] キノキサリン-2-カルボキサミド

実施例53: N-[3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル] キノキサリン-2-カルボキサミド

実施例54: N-[3-シアノ-4-[4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピベラジン-1-イル] フェニル]-1ソキノリン-3-カルボキサミド

実施例55: N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノピベリジン-1-イル) フェニル]-1ソキノリン-3-カルボキサミド

実施例56: N-[3-シアノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピベラジン-1-イル] フェニル]-1ソキノリン-3-カルボキサミド

実施例57: N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル)-1ソキノリン-3-カルボキサミド

実施例58: N-[3-シアノ-4-[4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピベラジン-1-イル] フェニル]-4-メトキシキノリン-2-カルボキサミド

実施例59: N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノピベリジン-1-イル) フェニル]-4-メトキシキノリン-2-カルボキサミド

実施例60: N-[3-シアノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピベラジン-1-イル] フェニル]-4-メトキシキノリン-2-カルボキサミド

実施例61: N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル)-4-メトキシキノリン-2-カルボキサミド

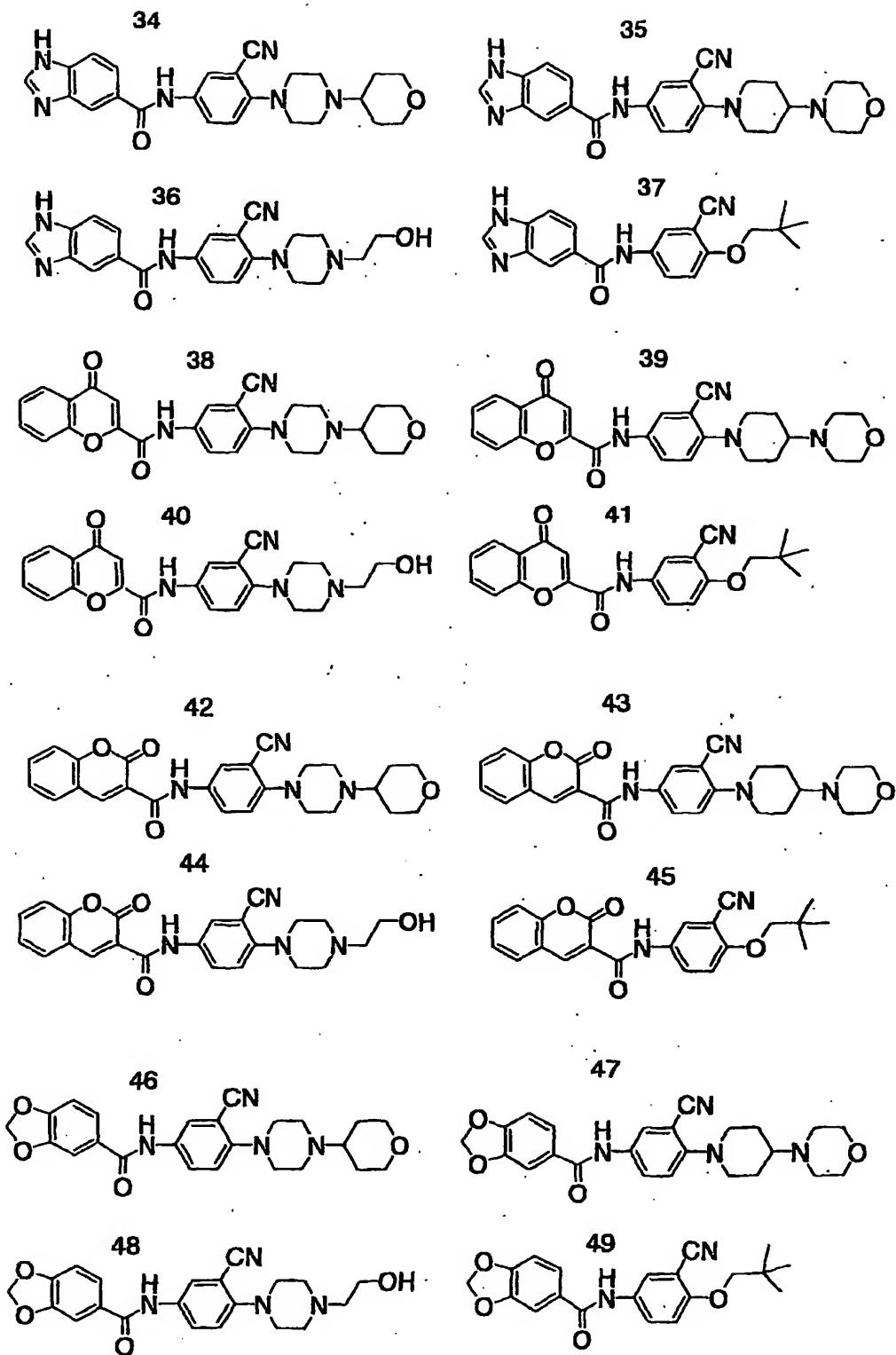
実施例62: N-[3-シアノ-4-[4-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ピベラジン-1-イル] フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

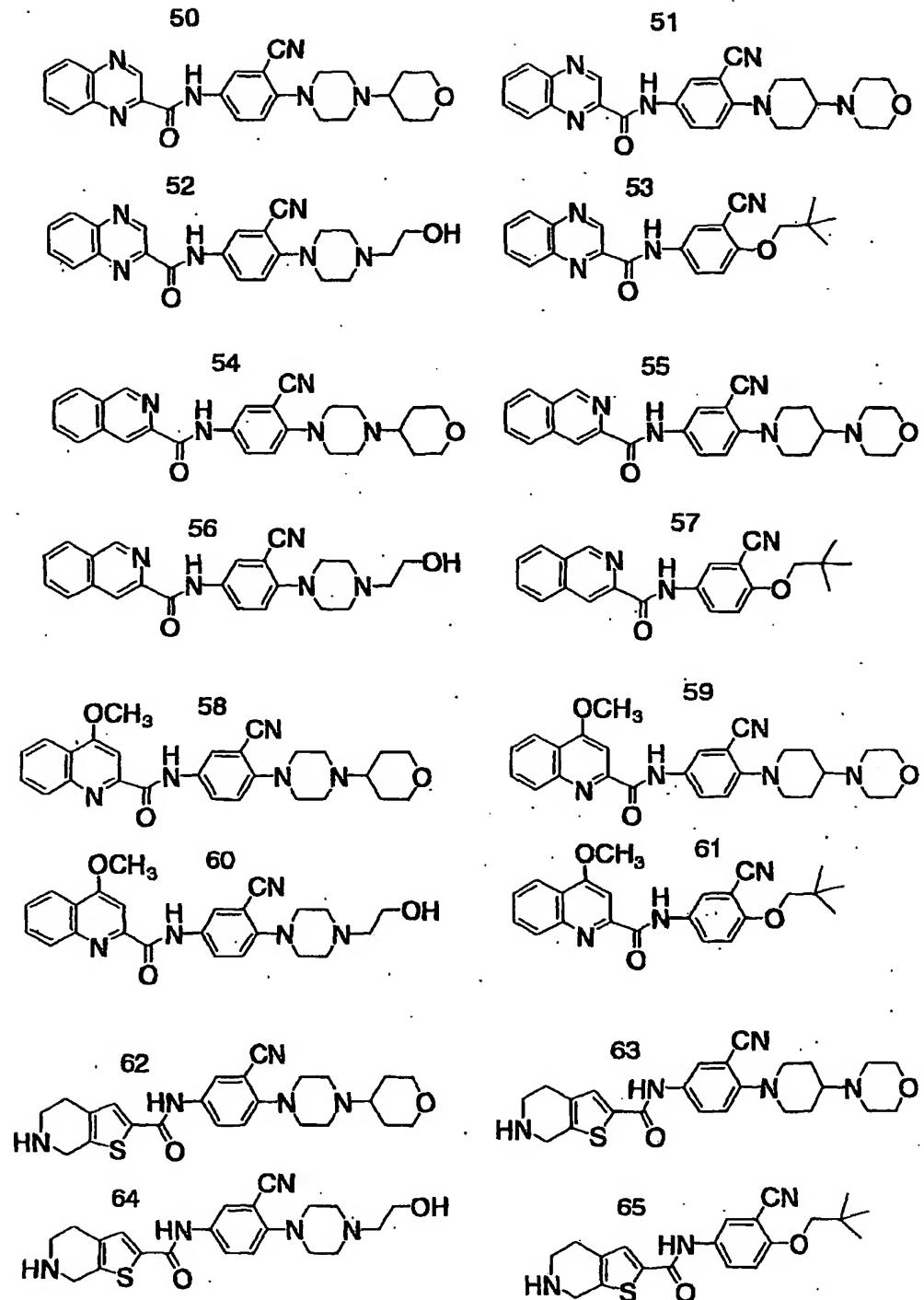
実施例63: N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノピベリジン-1-イル) フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c] ピリジン-2-カルボキサミド

実施例 6 4 : N - [3 - シアノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジ  
ン - 1 - イル] フェニル] - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [2, 3 -  
c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 6 5 : N - (3 - シアノ - 4 - ネオペンチルオキシフェニル) - 4, 5,  
5, 6, 7 - テトラヒドロチエノ [2, 3 - c] ピリジン - 2 - カルボキサミド

上記実施例 3 4 から 6 5 の化合物の構造式を以下に示す。





## 製剤処方例 1

	(mg)
本発明化合物	10.0
乳糖	109.6
5 微結晶セルロース	27.4
軽質無水ケイ酸	1.5
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1.5</u>
	150.0 (1錠)

本発明の化合物 3.0 g、乳糖 328.8 g および微結晶セルロース 82.2 g  
 10 を混合する。混合物をローラーコンパクターを用いて圧縮成形し、フレーク状圧縮物を得る。ハンマーミルを用い、フレーク状圧縮物を粉碎し、粉碎品を 20 メッシュ篩を用いて篩過する。篩過品に軽質無水ケイ酸 4.5 g およびステアリン酸マグネシウム 4.5 g を加え、混合した。混合品を直径 7.5 mm の臼杵を用いて打錠し、一錠重量 150 mg の錠剤 3000錠を得る。

15 本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩の薬理活性は、インビトロ (in vitro) における抗原あるいはマイトージェンで活性されたマウス、ラット、イヌ、サルあるいはヒトのリンパ球の増殖反応、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13あるいはIL-15などのサイトカインに依存性のリンパ球増殖反応、あるいはIL-15、リボボリサッカライドなどの添加によってリンパ球、マクロファージ、樹状細胞などから誘発されるTNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18などの炎症性サイトカインの產生試験などを用いることによって、その抑制作用を評価することができる。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インビトロ試験において、0.001~100  $\mu$ M の濃度で、化合物非添加の対照群に比べて有意な抑制作用を  
 20 示す。

25 また、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩のインビボ (in vivo) における薬理作用については、マウス、ラット、イヌあるいはサルに、ウシまた

は適當な哺乳類由來のⅡ型コラーゲンをフロイントの完全アジュバントとともに免疫することによって誘発されるⅡ型コラーゲン誘発関節炎を用い、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を、静脈内、腹腔内、皮下、あるいは経口投与することによって、その抑制作用を評価することができる。また、上記試験以外に、ラットあるいはマウスにおけるアジュバント関節炎、実験的脳脊髄炎などの自己免疫疾患モデルにおいても、同様の評価が可能である。さらに、ヒトにおける全身性エリテマトーデスに類似した自己免疫疾患を自然発症するMRL/MpJ-1pr/1prマウス、(NZB×NZW) F1マウス、あるいはBXS Bマウスを用いることによって、ループス腎炎に伴うタンパク尿の発現、抗DNA抗体、リウマトイド因子、抗赤血球抗体、抗Ⅱ型コラーゲン抗体などの抗自己抗体の産生量、炎症部位への活性化リンパ球の浸潤および増殖、生存日数などを指標として、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩の自己免疫疾患に対する治療効果を評価することができる。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インビボ薬理試験において、0.1～100mg/kg体重を静脈内、腹腔内、皮下あるいは経口投与した場合、媒体のみを投与した対照群に比べて有意な抑制作用あるいは治療効果を示す。以下に実験例をあげて説明する。

実験例1：フォルボールー12-ミリスティート-13-アセテート(PMA)およびカルシウムイオノフォアA23187で刺激されたラットリンパ球の増殖に対する作用

培地としては、RPMI 1640培地(シグマ社製)を用い、硫酸カナマイシン $60\mu\text{g}/\text{ml}$ およびベニシリングカリウム100単位/mlを添加し、さらに、56°Cで30分間の非効化処理をした牛胎児血清(FCS、ギブコ社製)を10%加えて試験に使用した。また、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、ジメチルスルホキシドに溶解させた後、10%FCS含有RPMI 1640培地で目的の濃度に希釈して試験に使用した。

6週齢の雄性F344ラットまたはLEWラット(日本チャールズリバー株式

会社) から脾臓を無菌的に摘出して、RPMI 1640 培地中で、ピンセットを用いてほぐした後、脾細胞の単一細胞浮遊液を調製した。0.83%の塩化アンモニウム水溶液と pH 7.65 の Tris-HCl 緩衝液を 9 対 1 で混合した溶液を用いて、低張処理することによって溶血させた後、ナイロンウールカラムを 5 通過させることによって得られたナイロン非付着性の T 細胞濃縮分画を使用した。10% FCS 含有 RPMI 1640 培地培地を使用して調製した細胞浮遊液を  $5 \times 10^6$  細胞/ウェルで、平底の 96 ウエルマイクロテストプレートに添加した。さらに、0.0001~100  $\mu\text{M}$  の濃度の本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩、10 ng/ml の PMA および 100 ng/ml の A23187 を 10 添加し、37°C、5% 二酸化炭素、95% 空気の条件下で 44 時間培養した。培養終了後、トリチウムチミジン (比活性: 185 GBq/mmol、アマシャム ファルマシアバイオテク社製) を 18.5 kBq/ウェル添加し、37°C、5% 二酸化炭素、95% 空気の条件下でさらに 4 時間培養した。その後、セルハーベスターを使用して細胞をグラスファイバーフィルターに回収し、プレート用シンチレーションカウンター (マイクロベータ 1460) を使用して、細胞内に取り込まれた放射活性を測定し、PMA および A23187 の刺激によって誘導されたラットリンパ球の増殖を測定した。すなわち、各種濃度の本発明の化合物を添加したウェルのリンパ球へのトリチウムチミジンの取り込み量 (cpm) の平均値から、下記の式を用いて抑制率を算出した。

20

$$\text{抑制率 (\%)} = \left\{ 1 - \frac{\text{化合物を添加したウェルの放射活性 (cpm)}}{\text{化合物非添加のウェルの放射活性 (cpm)}} \right\} \times 100$$

25 また、トリチウムチミジンの取り込み量 (cpm) の平均値または抑制率を縦軸に濃度を横軸にプロットすることによって得られた用量反応曲線をもとに、非線形回帰によって対照群の 50% の値に抑制する化合物の濃度 (IC<sub>50</sub>) を求め

た。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インヒビトロ試験において、化合物非添加の対照群に比べて、有意でかつ濃度依存的な抑制作用を示し、具体的には実施例6、実施例11、実施例20および実施例28の化合物のIC<sub>50</sub>値は、それぞれ0.39 μM、1.5 μM、0.23 μMおよび2.0 μMであった。

実験例2：IL-2依存性のマウスCTL-L-2細胞、D10、G4、1細胞あるいはHT2細胞のIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13あるいはIL-15依存性の増殖に対する作用

培地としては、RPMI 1640培地（シグマ社製）を用い、硫酸カナマイシン60 μg/mlおよびベニシリンGカリウム100単位/mlを添加し、さらに、56°Cで30分間の非効化処理をした牛胎児血清（FCS、ギブコ社製）を10%加えて試験に使用した。また、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、ジメチルスルホキシドに溶解させた後、10%FCS含有RPMI 1640培地で目的の濃度に希釈して試験に使用した。

IL-2依存性のマウスCTL-L-2細胞、D10、G4、1細胞あるいはHT2細胞（アメリカンタイプカルチャーコレクションから購入）を使用して、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13あるいはIL-15依存性の増殖を、細胞内へのトリチウムチミジンの取り込み量を指標として測定した。

CTL-L-2細胞、D10、G4、1細胞あるいはHT2細胞を10%FCSおよび5×10<sup>-5</sup> Mの2-メルカブトエタノールを含有するRPMI 1640培地で10<sup>5</sup> 細胞/mlの濃度に調製し、96ウェルマイクロテストプレートを用いて10<sup>4</sup> 細胞/ウェルになるように添加した。さらに0.01~10 ng/mlのリコンビナントヒト、サルあるいはマウスIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13あるいはIL-15（ゲンザイム/テクネ社製）と0.001~100 μMの濃度の本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を添加し、37°C、5%二酸化炭素、95%空気の条件下で20~92時間培養した。

培養終了後、トリチウムチミジン（比活性：185 kBq/mmol、アマシャムファルマシアバイオテク社製）を18.5 kBq/ウェル添加し、37°C、5%二酸化炭素、95%空気の条件下でさらに4時間培養した。その後、セルハーベスターを使用して細胞をグラスファイバーフィルターに回収し、プレート用5シンチレーションカウンター（マイクロベータ 1460）を使用して、細胞内に取り込まれた放射活性を測定し、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13あるいはIL-15依存性T細胞増殖を測定した。すなわち、各種濃度の本発明の化合物を添加したウェルのリンパ球へのトリチウムチミジンの取り込み量（cpm）の平均値から、下記の式を用いて抑制率を算出した。

10

$$\text{抑制率 (\%)} = \left\{ 1 - \frac{\text{化合物を添加したウェルの放射活性 (cpm)}}{\text{化合物非添加のウェルの放射活性 (cpm)}} \right\} \times 100$$

15 また、トリチウムチミジンの取り込み量（cpm）の平均値または抑制率を縦軸に濃度を横軸にプロットすることによって得られた用量反応曲線をもとに、非線形回帰によって対照群の50%の値に抑制する化合物の濃度（IC<sub>50</sub>）を求めた。

20 本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インヒトロ試験において、化合物非添加の対照群に比べて、有意かつ濃度依存的な抑制作用を示した。  
実験例3：マウスマクロファージあるいはマクロファージ様細胞株J774A.1細胞からのIL-1、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18、TNF- $\alpha$ の産生に対する作用

25 培地としては、RPMI 1640培地（シグマ社製）を用い、硫酸カナマイシン60  $\mu$ g/mlおよびベニシリンGカリウム100単位/mlを添加し、さらに、56°Cで30分間の非効化処理をした牛胎児血清（FCS、ギブコ社製）を10%加えて試験に使用した。また、本発明の化合物またはその医薬上許容しう

る塩は、ジメチルスルホキシドに溶解させた後、10%FCS含有RPMI 1640培地で目的の濃度に希釈して試験に使用した。

7週齢の雄性C57BL/6マウス（日本チャールスリバー株式会社）に10%プロテオスペブトン（ディフコ社製）溶液を腹腔内投与し、その4日後に腹腔内浸出細胞を回収し、24ウエルプレートで1時間インキュベートした後、浮遊細胞を除去してマクロファージとして使用した。上述の操作によって得られたマクロファージあるいはマウスマクロファージ様細胞株のJ774A.1（アメリカンタイプカルチャーコレクションから購入）の単一細胞層（モノレイヤー）に、0.1～10 $\mu$ g/mlのリボポリサッカライド（ディフコ社製）あるいは0.01～10ng/mlのリコンビナントヒト、サルあるいはマウスIL-1<sub>5</sub>（ゲンザイム社製）と0.001～100 $\mu$ Mの濃度の本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を添加し、37℃、5%二酸化炭素、95%空気の条件下で12～96時間培養した。培養終了後、培養上清を回収し、酵素抗体法（ELISA）によって、上清中に產生されたIL-1、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18、TNF- $\alpha$ を定量することによって、サイトカイン產生抑制作用を評価した。また、上清中に產生されたIL-1、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18、TNF- $\alpha$ の活性については、依存性細胞株を用いたバイオアッセイでも評価した。さらに、細胞中の総RNAを回収し、リバーストランスクリプターゼ-ポリメラーゼチェーンリアクション（RT-PCR）法によって、当該サイトカインのmRNAを増幅させた。各種サイトカインmRNAの発現量は、ヒポキサンチングアニンフォスフォリボシルトランスクレーベを対照のmRNAとして、半定量し、サイトカイン產生の指標とした。各種濃度の本発明の化合物を添加した場合のサイトカイン產生量あるいはmRNA発現量の平均値から、下記の式を用いて抑制率を算出した。

$$25 \quad \text{抑制率} (\%) = \left\{ 1 - \frac{\text{化合物を添加した場合のサイトカイン产生量}}{\text{化合物非添加の場合サイトカイン产生量}} \right\} \times 100$$

また、サイトカイン産生量の平均値または抑制率を縦軸に濃度を横軸にプロットすることによって得られた用量反応曲線をもとに、非線形回帰によって対照群の50%の値に抑制する化合物の濃度 ( $IC_{50}$ ) を求めた。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インビトロ試験において、化合物非添加の対照群に比べて、有意でかつ濃度依存的な抑制作用を示した。

#### 実験例4：JAKリン酸化に対する作用

マウスT細胞株であるCTLL-2細胞、D10.G4.1細胞あるいはHT-2細胞を、リコンビナントサルIL-15あるいはリコンビナントマウスIL-2の存在化で24時間培養した。その後、リシス用の緩衝液の添加によって得られた細胞のリセートを、抗JAK3抗体(UBI社製)あるいは抗JAK1抗体(サンタクルーズ社製)およびプロテインAアガロースを使用して4°Cで2時間混合することによって免疫沈降させた。免疫沈降させたタンパクを7.5% SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動した後、PVDFメンブレンフィルターに転写しウエスタンプロッティングを行った。すなわち、スキムミルクでプロッキングした後、抗リン酸化チロシン抗体(4G10、UBI社製)でプロットして、さらにペルオキシダーゼ標識抗イムノグロブリン抗体を添加し、基質を加えて発色させてバンドを検出した。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インビトロ試験において、JAK1あるいはJAK3のリン酸化を濃度依存的に抑制することが判明した。

#### 実験例5：DBA/1JマウスにおけるII型コラーゲン誘発関節炎に対する作用

ウシII型コラーゲン(コラーゲン技術研修会から購入)100~200 $\mu$ gを、結核死菌H37Raを含むフロイントの完全アジュバント(シグマ社製)と混合して作製したエマルジョンを、6~7週齢の雄性DBA/1Jマウス(日本チャールスリバー株式会社)の尾根部皮下に、3週間間隔で2回免疫することによって関節炎を発症させた。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、

0. 5%ヒドロキシプロピルメチルセルロースに懸濁または溶解させて、0: 0 1~100mg/kg体重の用量で、経口ゾンデを用いて、初回免疫日から6週間反復経口投与した。本モデルにおいて、四肢の関節炎の症状については、それぞれ、以下の判定基準に基づいて0から4のスコアで評価した。なお、それぞれのマウスの関節炎のスコアは、四肢のスコアの合計で表し（最大：16点）、総合スコアが1点以上の場合に、関節炎を発症したと判定した。

スコア	症 状
0	変化なし
1	1つの関節のみの浮腫
2	2つ以上の関節の浮腫（足全体の軽度の浮腫）
3	足全体の重度の浮腫
4	足全体の重度の浮腫と関節の強直；不動化

また、マウスの四肢の厚さを、それぞれノギスを使用して測定し、四肢の厚さの合計を求めて、関節炎の指標とした。さらに、軟X線撮影装置ソフテックス（オーミック社製）を使用して、四肢のレントゲン写真を撮影し、関節破壊の程度を評価した。

関節炎のスコア、四肢の厚さの合計および関節破壊スコアについては、各群（n=5~10）ごとに平均値および標準誤差で表し、媒体のみを投与した群を対照として、ノンパラメトリックあるいはパラメトリックダネット法で統計解析し、p値が0.05以下の場合、有意であると判定した。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インヒボ試験において、0.1~100mg/kg体重の反復経口投与で、発症した関節炎の重篤度、四肢の腫脹および関節破壊を、媒体のみを投与した対照群に比べて、有意かつ用量依存的に改善し、関節炎の発症および進行を著明に抑制することが明らかとなつた。

これに対し、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリ・レターズ（Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters）、第8巻、2787~2

792頁(1998年)に記載された1-(4-フルオロフェニル)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-メチルピラゾール-4-カルボキサミドは、10mg/kg体重の反復経口投与で、発症した関節炎の重篤度、四肢の腫脹および関節破壊を改善せず、30mg/kg体重の反復経口投与で死亡例が確認された。

実験例6：全身性エリテマトーデス自然発症モデルMRL/MpJ-1pr/1prマウスのループス腎炎に対する作用および延命効果

雄性の生後8～16週齢のMRL/MpJ-1pr/1prマウス(日本チャールスリバー株式会社)に、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩を、  
10 0.5%ヒドロキシプロビルメチルセルロースに懸濁または溶解させて、0.01～100mg/kg体重の用量で、経口ゾンデを用いて、毎日反復経口投与した。投与期間中の生存率を記録するとともに、経時的に採血および採尿して血漿中の抗核抗体価、リウマチ因子および尿中のタンパク量を測定した。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インビボ試験において、0.1～1.00mg/kg体重の反復経口投与で、タンパク尿の発現率および尿中のタンパク濃度が著明に低下し、MRL/MpJ-1pr/1prマウスのループス腎炎の発症の抑制および症状の改善を認めた。また、本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、MRL/MpJ-1pr/1prマウスに長期間投与することによって延命効果を示すことも確認された。

20 実験例7：卵白アルブミン誘発マウス二相性耳浮腫に対する作用

卵白アルブミン10μg(シグマ社製)および1mgの水酸化アルミニウムゲルをふくむ生理食塩水0.5mlを6～7週齢の雄性BALB/cマウス(日本チャールスリバー株式会社)の腹腔内に、2週間間隔で2回免疫した。その1週間後に、卵白アルブミン10μgをマウスの耳介部に皮下注射してチャレンジすることによって、チャレンジの1時間後および24時間後に二相性の浮腫を伴う二相性耳浮腫を誘発させた。本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、0.5%ヒドロキシプロビルメチルセルロースに懸濁または溶解させて、0.0

1～100 mg/kg 体重の用量で、経口ゾンデを用いて、初回免疫日から3週間反復経口投与した。本モデルにおいて、マウスの耳介の厚さを、ダイアル式ゲージを使用して測定し、耳浮腫の指標とした。

耳介の厚さについては、各群 (n=5～10) ごとに平均値および標準誤差で表し、媒体のみを投与した群を対照として、ダネット法で統計解析し、p値が0.05以下の場合、有意であると判定した。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インビボ試験において、0.1～100 mg/kg 体重の反復経口投与で、チャレンジの1時間後の即時相および24時間後の遅発相の双方の浮腫の誘導を、媒体のみを投与した対照群に比べて、有意かつ用量依存的に抑制し、2型ヘルパーT細胞が関与するアレルギー反応を抑制することが示唆された。

#### 実験例8：ラット実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する抑制作用

ミエリン塩基性タンパク（シグマ社製）100 μgと結核死菌H37Raを含むフロイントの完全アジュバント（シグマ社製）と混合して作製したエマルジョン0.1 mlを、6週齢の雌性LEWラットの右後肢足趾皮内に免疫し、免疫後の身体症状の経時的变化を以下の6段階の基準に従って評価した。

スコア	症 状
0	無症状
1	尾の弱り
2	後肢の弱り
3	片方の後肢の麻痺
4	両方の後肢の麻痺
5	失禁または死亡

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記インビボ試験において、0.1～100 mg/kg 体重の20日間反復経口投与で、自己免疫性脳脊髄炎の発症および進行を顕著に抑制することが確認された。

#### 実験例9：併用効果試験

ケーハン等 (B. D. Kahan et al.) の方法 [トランプランテーション (Transplantation) 第 55巻、849~900頁 (1993年)] に準じて、試験化合物 (2剤以上) をそれぞれの単独投与した時の用量反応曲線に基づいて併用群の効力を計算し、コンビネイション・インデックスの値を求める。コンビネイション・インデックスの値が 1 の時は相加作用を、コンビネイション・インデックスの値が 1 より小さい時は相乗作用を、コンビネイション・インデックスの値が 1 より大きい時には拮抗作用を示すものと定義する。

本発明の化合物またはその医薬上許容しうる塩は、上記併用効果試験において、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤または非ステロイド性抗炎症薬から選択される 1 ないし 2 以上の薬剤と併用した場合、コンビネーションインデックスの値が 1 より小さいことから、相乗作用を示すことが確認された。

#### 実験例 10：毒性試験

単回投与毒性試験では、雌雄 SD 系ラット (3匹/群) およびビーグル犬 (1 匹/群) に被験化合物を投与して死亡例の有無、一般状態および体重を指標とし、単回投与における毒性を評価する。また、反復投与毒性試験では、雌雄の SD 系ラット (6匹/群) および雌雄ビーグル犬 (2匹/群) に被験化合物を 2 週間反復投与して、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量および剖検 (病理組織検査を含む) を指標とし、反復投与における被験化合物の毒性を評価する。

#### 実験例 11：ラットにおけるバイオアベイラビリティーの評価

SD 系雄性ラット (1群4匹) に被験化合物を静脈内投与および経口投与した後、経時的に採血し、血漿中薬物濃度を高速液体クロマトグラフを用いて測定する。次式によりバイオアベイラビリティー (BA) を算出する。

$$\frac{\text{経口投与時のAUC}}{\text{静脈内投与時のAUC}} \times \frac{\text{静脈内投与時の投与量}}{\text{経口投与時の投与量}} \times 100 \text{ (%)}$$

AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積

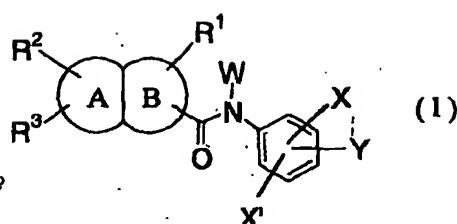
#### 産業上の利用可能性

上記薬理試験、毒性試験等から明らかのように、本発明の化合物またはその医  
 5 薬上許容しうる塩は、優れた活性化リンパ球増殖抑制作用、特にIL-2、IL  
 -4、IL-7、IL-9、IL-13またはIL-15依存性のリンパ球増殖  
 抑制作用を示し、かつ、IL-15およびIL-15により誘導される炎症性サ  
 イトカインの産生をも抑制すること、さらに関節炎モデル、自己免疫疾患モデル  
 10 においても優れた効果を示すことから、各種自己免疫性疾患の予防または治療剤  
 として有用である。

本出願は、日本で出願された特願2000-241934を基礎としており、  
 それらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)

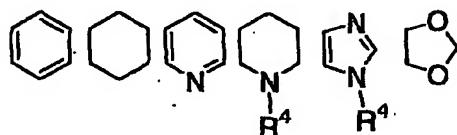


5

(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ハロゲン、水酸基、アルコキシまたは置換基を有していてもよいアミノを示す。)

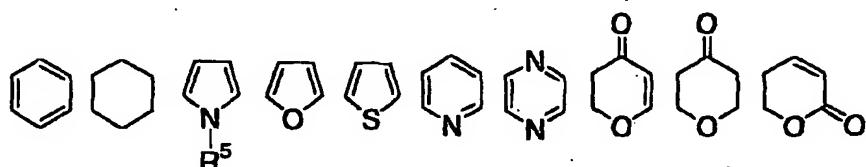
環Aは、式

10



(式中、R<sup>4</sup> は、水素、アルキルまたはアシルを示す。) により表されるベンゼン、シクロヘキサン、ピリジン、ピペリジンまたはその誘導体、イミダゾールまたはその誘導体または1, 3-ジオキソランを示す。

環Bは、式



20 (式中、R<sup>5</sup> は水素、アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、ヒドロキシカル

ルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す。)

により表されるベンゼン、シクロヘキサン、ピロールまたはその誘導体、フラン、チオフェン、ピリジン、ピラジン、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-オン、2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オンまたは5, 6-ジヒド

5 ロ-2H-ピラン-2-オンを示す。

Wは水素、アルキルまたはヒドロキシカルボニルアルキルを示す。

Xはハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、アルキル、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルケニル、アルキニルまたはハロアルキルを示す。

10 X'は水素、ハロゲン、シアノまたはニトロを示す。

Yはハロゲン

アルキル、

ヒドロキシアルキル、

ヒドロキシカルボニルアルキル、

15 置換基を有していてもよいアミノアルキル、

水酸基、

アルコキシ、

ハロアルコキシ、

アリールオキシ、

20 シクロアルキルオキシ、

置換基を有していてもよいアザシクロアルキルオキシ、

ヒドロキシアルコキシ、

ヒドロキシカルボニルアルコキシ、

置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、

25 メルカブト、

アルキルチオ、

ヒドロキシアルキルチオ、

ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、

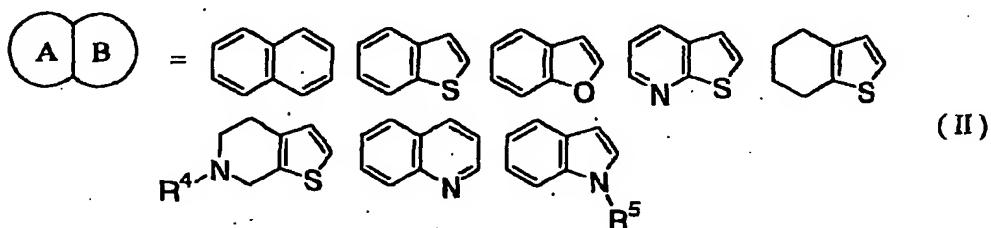
置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ、または

基N (Z<sup>2</sup>) (Z<sup>3</sup>)

(基中、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ  
5 シアルキルまたは置換基を有していてもよいアミノアルキルを示すか、あるいは  
Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> が隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素  
原子を 1 ないし 2 個含有していてもよい環状アミンを形成する基を示す。) を示  
す。)

により表される縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

10 2. 環A-Bが下記式



により表されるナフタレン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] フラン、チ  
15 エノ [2, 3-b] ヒリジン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオ  
フェン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [2, 3-c] ヒリジンまたはそ  
の誘導体 (R<sup>4</sup> は、水素、アルキルまたはアシルを示す)、キノリン、またはイ  
ンドールまたはその誘導体 (R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、アルコキシカルボニルアル  
キル、ヒドロキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキ  
20 シアルキルを示す) を示し、X' が水素である、請求の範囲 1 に記載の縮合二環  
性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、W、X、Yは請求の範囲 1 に記載の通りである。

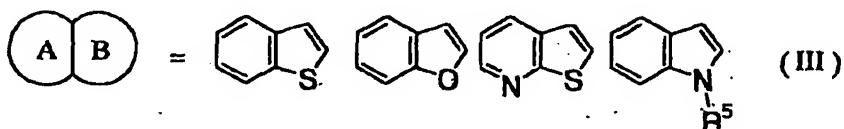
3. X' が水素を示し、Xがフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、  
ニトロまたはハロアルキルである請求の範囲 1 に記載の縮合二環性アミド化合物

またはその医薬上許容しうる塩。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、W、Yは請求の範囲1に記載の通りであるが、Yはフェニル基の2位または4～6位に置換する。

4. 環A-Bが下記式

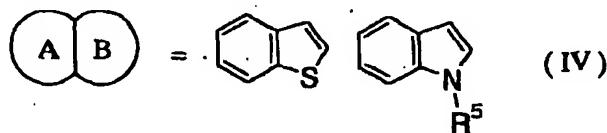
5



により表されるベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン、チエノ[2,3-b]ピリジン、またはインドールまたはその誘導体 (R<sup>5</sup>は、水素、アルキル、10 アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す) を示し、Wは水素またはアルキルを示し、Xはフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキルを示し、X'は水素である、請求の範囲1に記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Yは請求の範囲1に記載の通りであるが、Yはフェニル基の15 4位に置換する。

5. 環A-Bが下記式



20 により表されるベンゾ[b]チオフェンまたはインドールまたはその誘導体 (R<sup>5</sup>は、水素、アルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アシルオキシアルキルまたはヒドロキシアルキルを示す) を示し、Wは水素またはアルキルを示し、Xはフェニル基の3位に置換するハロゲン、シアノ、ニトロまたはハロアルキル

を示し、X' は水素である、請求の範囲 1 に記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y は請求の範囲 1 に記載の通りであるが、Y はフェニル基の 4 位に置換する。

5 6. N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、  
 N-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-5-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド、  
 N-[3-シアノ-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ビペラジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、  
 N-[3-シアノ-4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、  
 N-[3-シアノ-4-(4-モルホリノビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、  
 15 N-[3-シアノ-4-(4-ビペリジノビペリジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、  
 N-[3-シアノ-4-(4-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-ピラ-4-イル)ビペラジン-1-イル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、  
 20 N-(3-シアノ-4-ネオベンチルオキシフェニル)-3-ヒドロキシ-6-イソプロビルチエノ[2, 3-b]ビリジン-2-カルボキサミド、  
 N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]-5-フルオロー-2-メチル-1H-インドール-3-カルボキサミド、  
 N-[3-シアノ-4-(4-ヒドロキシビペリジン-1-イル)フェニル]  
 25 ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド、および  
 N-[3-シアノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ビペリジン-1-イル]フェニル]ベンゾ[b]フラン-2-カルボキサミド

から選ばれる請求の範囲 1 に記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩。

7. 請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩と医薬上許容しうる塩からなる医薬組成物。

5 8. 請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩からなる医薬。

9. 請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とする活性化リンパ球増殖抑制剤。

10. IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-1.3 または IL-1

10 5 依存性である請求の範囲 9 に記載の活性化リンパ球増殖抑制剤。

11. 請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とする、IL-15 および IL-2 に共通の受容体サブユニットである共通  $\beta$  鎌および/または IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-13 および IL-15 に共通の受容体サブユニットである共通  $\gamma$  鎌の下流でのシグナルranslation に関与するチロシンキナーゼのリン酸化抑制剤。

12. 請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とするサイトカイン産生抑制剤。

13. 請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とする IL-2、IL-4、IL-13 または IFN- $\gamma$  産生抑制剤。

14. 請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を有効成分とする IL-1、IL-6、IL-12、IL-15、IL-18 または TNF- $\alpha$  産生抑制剤。

25 15. 請求の範囲 1 ~ 6 のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬として許容しうる塩を有効成分とするリンパ球の増殖に起因する疾患の予防または治療剤。

16. 請求の範囲1～6のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容し得る塩を有効成分とする自己免疫疾患の予防または治療薬。
17. 請求の範囲1～6のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩、および抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および  
5 非ステロイド性抗炎症薬から選択される1ないし2以上の薬剤とからなる併用組成物。
18. 抗リウマチ剤が金剤、ベニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット、アクタリットおよびサラゾスルファピリジンから選択される請求の範囲17に記載の併用組成物。
- 10 19. 免疫抑制剤がアザチオプリン、シクロフォスファミド、メトトレキセート、ブレキナールナトリウム、デオキシスバーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスボリン、ラバマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイド、OKT-3、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-6抗体およびFTY720から選択される請求の範囲17に記載の併用組成物。
- 15 20. ステロイド剤がブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、デキサメサゾンおよびヒドロコルチゾンから選択される請求の範囲17に記載の併用組成物。
21. 非ステロイド性抗炎症薬がアスピリン、インドメタシン、インドメタシンファルネシル、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、アンフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ナプロキセン、プラノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、ビロキシカム、テノキシカムおよびアンピロキシカムから選択される請求の範囲17に記載の併用組成物。
- 20 22. 請求の範囲1～6のいずれかに記載の縮合二環性アミド化合物またはその医薬上許容しうる塩を含む、抗リウマチ剤、免疫抑制剤、ステロイド剤および  
25 非ステロイド性抗炎症薬から選択される1ないし2以上の薬剤の作用増強剤。
23. 抗リウマチ剤が金剤、ベニシラミン、ブシラミン、ロベンザリット、ア

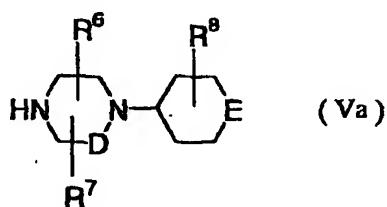
クタリットおよびサラゾスルファピリジンから選択される請求の範囲22に記載の作用増強剤。

24. 免疫抑制剤がアザチオブリン、シクロフォスファミド、メトトレキセート、ブレキナールナトリウム、デオキシスパーガリン、ミゾリビン、ミコフェノール酸2-モルホリノエチルエステル、シクロスボリン、ラバマイシン、タクロリムス水和物、レフルノマイド、OKT-3、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-6抗体およびFTY720から選択される請求の範囲22に記載の作用増強剤。

25. ステロイド剤がブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、デキサメサゾンおよびヒドロコルチゾンから選択される請求の範囲22に記載の作用増強剤。

10 26. 非ステロイド性抗炎症薬がアスピリン、インドメタシン、インドメタシンアルネシル、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、アンフェナックナトリウム、イブプロフェン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ナプロキセン、ブランプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン、ピロキシカム、テノキシカムおよびアンピロキシカムから選択される請求の範囲22に記載の作用増強剤。

15 27. 一般式(Va)

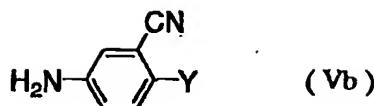


20

(式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、水酸基、アルコキシまたはヒドロキシアルキルを示し、Dはメチレンまたはエチレンを示し、Eは酸素原子または硫黄原子を示す。)

により表わされる環状アミノ化合物またはその医薬上許容しうる塩。

## 28. 一般式 (Vb)



5 (式中、Yはハロゲン  
 アルキル、  
 ヒドロキシアルキル、  
 ヒドロキシカルボニルアルキル、  
 置換基を有していてもよいアミノアルキル、

10 水酸基、  
 アルコキシ、  
 ハロアルコキシ、  
 アリールオキシ、  
 シクロアルキルオキシ、  
 置換基を有していてもよいアザシクロアルキルオキシ、

15 ヒドロキシアルコキシ、  
 ヒドロキシカルボニルアルコキシ、  
 置換基を有していてもよいアミノアルコキシ、  
 メルカブト、

20 アルキルチオ、  
 ヒドロキシアルキルチオ、  
 ヒドロキシカルボニルアルキルチオ、  
 置換基を有していてもよいアミノアルキルチオ、または  
 基N (Z<sup>2</sup>) (Z<sup>3</sup>)

25 (基中、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup> は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、ヒドロキ  
 シアルキルまたは置換基を有していてもよいアミノアルキルを示すか、あるいは

$Z^2$ 、 $Z^3$  が隣接する窒素原子と一緒にになって環内に酸素原子、硫黄原子、窒素原子を1ないし2個含有していてもよい環状アミンを形成する基を示す。) を示す。)

により表わされる3-シアノアニリン化合物またはその医薬上許容しうる塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06852

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D209/42, 6307/85, 333/70, 401/12, 405/12, 409/12, 495/04, 211/46, 235/06, 407/12, 311/66, 311/12, 317/68, C07D241/44, 217/26, 215/48, 333/68, 295/14, C07C255/58, A61K31/343, 404, 381, 4535, 454, 496, 5377, 4525, 4365, A61K31/445, 4184, 352, 37, 36, 498, 4725, 472, 4709, 47, A61P43/00, 29/00, 37/00, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D209/42, 6307/85, 333/70, 401/12, 405/12, 409/12, 495/04, 211/46, 235/06, 407/12, 311/66, 311/12, 317/68, C07D241/44, 217/26, 215/48, 333/68, 295/14, C07C255/58, A61K31/343, 404, 381, 4535, 454, 496, 5377, 4525, 4365, A61K31/445, 4184, 352, 37, 36, 498, 4725, 472, 4709, 47, A61P43/00, 29/00, 37/00, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01/21615 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 March, 2001 (29.03.01), RN=330948-41-9, etc. (Family: none)	1-26
P, X	JP 2001-143635 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 26 May, 2001 (26.05.01), RN=263023-00-3, etc. (Family: none)	1-7
X	JP 2000-95767 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 04 April, 2000 (04.04.00), RN=263023-00-3 etc. (Family: none)	1-7
X	WO 00/06085 A2 (SmithKline Beecham Corporation), 10 February, 2000 (10.02.00), RN=257875-53-9, etc. & EP 1102535 A2	1-26
X	WO 99/41239 A1 (Novartis A.G.), 19 August, 1999 (19.08.99), RN=237068-11-0 & AU 9928323 A	1-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08 November, 2001 (08.11.01)	Date of mailing of the international search report 20 November, 2001 (20.11.01)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06852

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/24771 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 June, 1998 (11.06.98), RN=209530-10-9, etc. & EP 946551 A2 & JP 2001-506995 A	1-7
X	WO 98/2420 A1 (Neurogen Corporation), 22 January, 1998 (22.01.98), RN=168271-94-1 & US 5750702 A & AU 9736604 A & AU 9923799 A	1-7
X	WO 96/30014 A1 (Merck and Co.), 03 October, 1996 (03.10.96), RN=183270-24-8 & US 5631280 A & AU 9653218 A & EP 817629 A1 & JP 11-503418 A	1-7
X	WO 95/11885 A1 (Neurogen Corporation), 04 May, 1995 (04.05.95), RN=168271-94-1, etc. & US 5484944 A & CA 2175204 A & AU 9481265 A & EP 725775 A1 & CN 1143953 A & JP 9-506082 A & HU 76064 A & EP 825193 A1 & SE 9601563 A & NO 9601655 A & FI 9601776 A & AU 9923799 A & SE 9902648 A	1-7
X	WO 94/27986 A1 (Bayer A.G.), 08 December, 1994 (08.12.94), RN=162091-09-0, etc. & DE 4317076 A & AU 9469262 A & BR 9406684 A & EP 699193 A1 & CN 1124487 A & JP 9-505027 A & NO 9504590 A & US 5712304 A & FI 9505559 A	1-7
X	JP 6-298732 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 October, 1994 (25.10.94), RN=161397-05-3, etc. (Family: none)	1-7
X	EP 628038 A1 (Warner-Lambert Co.), 14 December, 1994 (14.12.94), RN=159689-24-4, etc. & US 5356926 A & JP 7-504199 A & HU 68655 A & EP 916666 A1 & FI 9403850 A & NO 9403126 A	1-26
X	WO 91/05761 A1 (Uniroyal Chemical Ltd.), 02 May, 1991 (02.05.91), RN=135812-87-2 & US 5268389 A & CA 2067381 A & AU 9066035 A & ZA 9008094 A & BR 9007758 A & EP 497816 A1 & HU 60713 A & JP 4-507422 A & IL 95956 A & CN 1051036 A & US 5693827 A	1-7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06852

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 29992 A1 (Boehringer Mannheim GmbH), 10 June, 1981 (10.06.81), RN=79112-19-9 & DE 2948056 A & US 4378363 A & JP 56-92863 A	1-7
X	US 3479348 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 18 November, 1969 (18.11.69), RN=28367-55-7 & SE 345665 B & AT 278808 B	1-26
X	US 3413308 A (Dow Chemical Co.), 26 November, 1968 (26.11.68), RN=21507-86-8, etc. (Family: none)	1-7
X	J. Heterocycl. Chem., (1991), 28(5), pages 1309 to 1313, RN=137278-47-8	1-6
X	J. Heterocycl. Chem., (1987), 24(6), pages 1589 to 1594, RN=116454-50-3, etc.	1-6
X	Chemical Abstracts, Vol.106, abstract No.67157, RN=105577-07-9	1-6
X	Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., (1985), 20(2), pages 187 to 189, RN=97457-58-4, etc.	1-6
X	Chemical Abstracts, Vol.92, abstract No.128647, RN=73031-10-4	1-6
X	J. Pharm. Sci., (1975), 64(6), pages 1001 to 1005, RN=57037-11-3, etc.	1-6
X	WO 99/64423 A1 (Darwin Discovery Limited), 16 December, 1999 (16.12.99), & AU 9942776 A & EP 1086106 A1 & US 6169090 A	1,3,7-26
X	WO 98/20007 A1 (Darwin Discovery Limited), 14 May, 1998 (14.05.98), & AU 9748758 A & ZA 9710000 A & EP 946541 A1 & JP 2001-503756 A	1-3,7-26
P,X	WO 01/28993 A2 (Merck & Co., Inc.), 26 April, 2001 (26.04.01), & AU 2001010913 A	1-3,7-26
X	US 6069151 A (Darwin Discovery Ltd.), 30 May, 2000 (30.05.00), & ZA 9710000 A	1-3,7-26
X	WO 00/07991 A1 (Zeneca Limited), 17 February, 2000 (17.02.00), & AU 9951788 A & BR 9912729 A & EP 1102750 A1 & NO 2001000534 A	1-3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06852

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/48697 A1 (Rhone-Poulenc Rorer Limited), 24 December, 1997 (24.12.97), & CA 2258728 A & AU 9731026 A & ZA 9705446 A & EP 934307 A1 & JP 2000-509719 A & US 6303600 A	1,3,7-26
X	WO 00/07980 1 (Zeneca Limited), 17 February, 2000 (17.02.00), & AU 9951791 A & BR 9912726 A & EP 1102743 A1 & NO 2001000533 A	1-3
X	WO 97/44337 A1 (Chiroscience Limited), 27 November, 1997 (27.11.97), & WO 97/20833 A1 & AU 9729060 A & EP 901482 A1 & BR 9709113 A & JP 2000-510848 A & NO 9805375 A	1-4,7-26
X	WO 97/44036 A1 (Chiroscience Limited), 27 November, 1997 (27.11.97), & AU 9729058 A & US 5804588 A & CN 1219131 A & BR 9709015 A & EP 952832 A1 & JP 2000-510865 A & NO 9805376 A	1-3,7-26
X	Chemical Abstracts, Vol.52, abstract No.13718c-e	1-6
A	Chemical Abstracts, Vol.98, abstract No.53609, RN=84186-21-0	27
X	GB 760750 A (Farbenfabriken Bayer Akiengesellschaft), 07 November, 1956 (07.11.56), RN=35747-58-1	28
X	US 4179578 A (Sandoz Ltd.), 18 December, 1979 (18.12.79), RN=50670-64-9 & DE 2262340 A & CH 584670 A & NL 7217265 A & BE 793273 A & FR 2164888 A & JP 48-73428 A & GB 1417019 A & IT 974353 A	28
X	DE 2441959 A (CIBA-GEIGY A.G.), 13 March, 1975 (13.03.75), RN=35747-58-1 & DK 7404085 A & SE 7410216 A & NL 7411179 A & FR 2243195 A & AU 7472961 A & BE 819580 A	28
X	EP 2892 A1 (Imperial Chemical Industries, Ltd.), 11 July, 1979 (11.07.79), RN=35747-58-1, 72115-09-4 & US 4191775 A & CA 1123008 A & ZA 7806781 A & AU 7842200 A & AT 7808742 A & IL 56155 A & DK 7805569 A & FI 7803820 A & NO 7804211 A & ES 476049 A & JP 54-95519 A	28

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06852

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 594019 A1 (Bayer A.G.), 27 April, 1994 (27.04.94), RN=50670-64-9 & DE 4319041 A & AU 9347541 A & NO 9303591 A & CA 2108814 A & IL 107333 A & FI 9304646 A & ZA 9307853 A & CN 1089260 A & JP 6-199838 A & HU 65819 A & US 5596006 A & US 5863930 A	28
X	EP 797980 A1 (Wella A.G.), 01 October, 1997 (01.10.97), RN=197382-76-6, 197382-87-9 & DE 19612506 A & JP 9-268170 A & US 5865856 A & BR 9701464 A	28
X	WO 98/28269 A1 (The DuPont Merck Pharmaceutical Company), 02 July, 1998 (02.07.98), RN=50670-64-9, 53312-81-5 & AU 9856020 A & EP 946508 A1 & CN 1246847 A & BR 9714073 A & JP 2001-509145 A & NO 9902633 A	28
X	US 4145364 A (Merck and Co., Inc.), 20 March, 1979 (20.03.79), RN=53312-81-5 (Family: none)	28
X	EP 23569 A1 (Thomae Dr. Karl GmbH), 11 February, 1981 (11.02.81), RN=78252-09-2 & DE 2928352 A & DE 2949259 A & DE 3016651 A & DE 3016650 A & EP 63826 A2 & AU 8060362 A & ES 501882 A & ES 501883 A & ES 501884 A & NO 8403735 A	28
X	WO 98/18765 A1 (Yoshitomi Pharm. Ind., Ltd.), 07 May, 1998 (07.05.98), RN=206885-34-9, 206885-35-0, 206885-36-1 & AU 9747230 A & EP 936217 A1 & CN 1240432 A & US 6015829 A	28
X	WO 98/45255 A1 (SmithKline Beecham Corporation), 15 October, 1998 (15.10.98), RN=53312-81-5, 214623-57-1 & ZA 9802951 A & AU 9868900 A & EP 973730 A1 & BR 9808491 A & NO 9904877 A	28
X	WO 99/15505 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 April, 1999 (01.04.99), RN=214623-57-1 & AU 9890038 A & EP 1017678 A1 & ZA 9808681 A	28
P,X	WO 00/47558 A1 (Yoshitomi Pharm. Ind., Ltd.), 17 August, 2000 (17.08.00), RN=34595-33-0, etc. (Family: none)	28

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP01/06852****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Although the inventions as set forth in claims 27 and 28 pertain to compounds, it cannot be recognized that the compounds as set forth in claim 1 and the compounds of claims 27 and 28 have any important chemical structure in common. Thus, the inventions of claims 1, 27 and 28 are different from each other.

Moreover, there have been known a great number of compounds represented by the structural formula given in claim 1, as reported in the documents listed below. Therefore, it cannot be considered that compounds represented by this structural formula have any important chemical structural factor in common.

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/JP01/06852**Continuation of Box No.II of Continuation of first sheet (1)

As stated in the above column II, the invention as set forth in claim 1 has no unity of invention and is reported in a great number of documents as cited above. Therefore, it is very difficult to search all of documents inhibiting the novelty of the invention. Such being the case, the prior art documents have been searched mainly regarding the substituted compounds as set forth in claim 5.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP01/06852

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D209/42, 6307/85, 333/70, 401/12, 405/12, 409/12, 495/04, 211/46, 235/06, 407/12, 311/66, 311/12, 317/68, C07D241/44, 217/26, 215/48, 333/68, 295/14, C07C255/58, A61K31/343, 404, 381, 4535, 454, 496, 5377, 4525, 4365, A61K31/445, 4184, 352, 37, 36, 498, 4725, 472, 4709, 47, A61P43/00, 29/00, 37/00, 29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D209/42, 6307/85, 333/70, 401/12, 405/12, 409/12, 495/04, 211/46, 235/06, 407/12, 311/66, 311/12, 317/68, C07D241/44, 217/26, 215/48, 333/68, 295/14, C07C255/58, A61K31/343, 404, 381, 4535, 454, 496, 5377, 4525, 4365, A61K31/445, 4184, 352, 37, 36, 498, 4725, 472, 4709, 47, A61P43/00, 29/00, 37/00, 29/00

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 01/21615 A1 (YAMANOUCHI PHARM. CO., LTD.) 29. Mar. 2001 (29. 03. 01) RN=330948-41-9 etc. (ファミリーなし)	1-26
PX	JP 2001-143635 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 26. May. 2001 (26. 05. 01) RN=263023-00-3 etc. (ファミリーなし)	1-7
X	JP 2000-95767 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 4. Apr. 2000 (04. 04. 00) RN=263023-00-3 etc. (ファミリーなし)	1-7

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

08. 11. 01

## 国際調査報告の発送日

20.11.01

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9159



電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 00/06085 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 10. Feb. 2000 (10. 02. 00) RN=257875-53-9 etc. & EP 1102535 A2	1-26
X	WO 99/41239 A1 (NOVARTIS A. G.) 19. Aug. 1999 (19. 08. 99) RN=237068-11-0 & AU 9928323 A	1-26
X	WO 98/24771 A1 (FUJISAWA PHARM. CO., LTD.) 11. Jun. 1998 (11. 06. 98) RN=209530-10-9 etc. & EP 946551 A2 & JP 2001-506995 A	1-7
X	WO 98/2420 A1 (NEUROGEN CORP.) 22. Jan. 1998 (22. 01. 98) RN=168271-94-1 & US 5631280 A & AU 9923799 A	1-7
X	WO 96/30014 1/20 訂正箇所 t. 1996 (03. 10. 96) RN=183270-24-8 & US 5631280 A & AU 9653218 A & EP 817629 A1 & JP 11-503418 A	1-7
X	WO 95/11885 A1 (NEUROGEN CORP.) 4. May. 1995 (04. 05. 95) RN=168271-94-1 etc. & US 5484944 A & CA 2175204 A & AU 9481265 A & EP 725775 A1 & CN 1143953 A & JP 9-506082 A & HU 76064 A & EP 825193 A1 & SE 9601563 A & NO 9601655 A & FI 9601776 A & AU 9923799 A & SE 9902648 A	1-7
X	WO 94/27986 A1 (BAYER A. G.) 8. Dec. 1994 (08. 12. 94) RN=162091-09-0 etc. & DE 4317076 A & AU 9469262 A & BR 9406684 A & EP 699193 A1 & CN 1124487 A & JP 9-505027 A & NO 9504590 A & US 5712304 A & FI 9505559 A	1-7
X	JP 6-298732 A (TAISHO PHARM. CO., LTD.) 25. Oct. 1994 (25. 10. 94) RN=161397-05-3 etc. (ファミリーなし)	1-7
X	EP 628038 A1 (WARNER-LAMBERT CO.) 14. Dec. 1994 (14. 12. 94) RN=159689-24-4 etc. & US 5356926 A & JP 7-504199 A & HU 68655 A & EP 916666 A1 & FI 9403850 A & NO 9403126 A	1-26
X	WO 91/05761 A1 (UNIROYAL CHEMICAL LTD.) 2. May. 1991 (02. 05. 91) RN=135812-87-2 & US 5268389 A & CA 2067381 A & AU 9066035 A & ZA 9008094 A & BR 9007758 A & EP 497816 A1 & HU 60713 A & JP 4-507422 A & IL 95956 A & CN 1051036 A & US 5693827 A	1-7
X	EP 29992 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM G. M. B. H.) 10. Jun. 1981 (10. 06. 81) RN=79112-19-9 & DE 2948056 A & US 4378363 A & JP 56-92863 A	1-7

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	US 3479348 A (SUMITOMO CHEMICAL CO., LTD.) 18. Nov. 1969 (18. 11. 69) RN=28367-55-7 & SE 345665 B & AT 278808 B	1-26
X	US 3413308 A (DOW CHEMICAL CO.) 26. Nov. 1968 (26. 11. 68) RN=21507-86-8 etc. (ファミリーなし)	1-7
X	J. Heterocycl. Chem., (1991), 28(5), p. 1309-13, RN=137278-47-8	1-6
X	J. Heterocycl. Chem., (1987), 24(6), p. 1589-94, RN=116454-50-3 etc.	1-6
X	Chemical Abstracts, vol. 106, abstract no. 67157, RN=105577-07-9	1-6
X	Eur. J. Med. Chem. -Chim. Ther., (1985), 20(2), p. 187-9, RN=97457-58-4 etc.	1-6
X	Chemical Abstracts, vol. 92, abstract no. 128647, RN=73031-10-4	1-6
X	J. Pharm. Sci., (1975), 64(6), p. 1001-5, RN=57037-11-3 etc.	1-6
X	WO 99/64423 A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED) 16. Dec. 1999 (16. 12. 99) & AU 9942776 A & EP 1086106 A1 & US 6169090 A	1, 3, 7-26
X	WO 98/20007 A1 (DARWIN DISCOVERY LIMITED) 14. May. 1998 (14. 05. 98) & AU 9748758 A & ZA 9710000 A & EP 946541 A1 & JP 2001-503756 A	1-3, 7-26
PX	WO 01/28993 A2 (MERCK & CO., INC.) 26. Apr. 2001 (26. 04. 01) & AU 2001010913 A	1-3, 7-26
X	US 6069151 A (DARWIN DISCOVERY LTD.) 30. May. 2000 (30. 05. 00) & ZA 9710000 A	1-3, 7-26
X	WO 00/07991 A1 (ZENECA LIMITED) 17. Feb. 2000 (17. 02. 00) & AU 9951788 A & BR 9912729 A & EP 1102750 A1 & NO 2001000534 A	1-3
X	WO 97/48697 A1 (RHONE-POULENC RORER LIMITED) 24. Dec. 1997 (24. 12. 97) & CA 2258728 A & AU 9731026 A & ZA 9705446 A & EP 934307 A1 & JP 2000-509719 A & US 6303600 A	1, 3, 7-26
X	WO 00/07980 1 (ZENECA LIMITED) 17. Feb. 2000 (17. 02. 00) & AU 9951791 A & BR 9912726 A & EP 1102743 A1 & NO 2001000533 A	1-3

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 97/44337 A1(CHIROSCIENCE LIMITED) 27.Nov.1997(27.11.97) & WO 97/20833 A1 & AU 9729060 A & EP 901482 A1 & BR 9709113 A & JP 2000-510848 A & NO 9805375 A	1-4, 7-26
X	WO 97/44036 A1(CHIROSCIENCE LIMITED) 27.Nov.1997(27.11.97) & AU 9729058 A & US 5804588 A & CN 1219131 A & BR 9709015 A & EP 952832 A1 & JP 2000-510865 A & NO 9805376 A	1-3, 7-26
X	Chemical Abstracts, vol. 52, abstract no. 13718c-e	1-6
A	Chemical Abstracts, vol. 98, abstract no. 53609, RN=84186-21-0	27
X	GB 760750 A(FARBENFABRIKEN BAYER AKIENGESELLSCHAFT) 7.Nov.1956(07.11.56) RN=35747-58-1	28
X	US 4179578 A(SANDOZ LTD.) 18.Dec.1979(18.12.79) RN=50670-64-9 & DE 2262340 A & CH 584670 A & NL 7217265 A & BE 793273 A & FR 2164888 A & JP 48-73428 A & GB 1417019 A & IT 974353 A	28
X	DE 2441959 A(CIBA-GEIGY A.G.) 13.Mar.1975(13.03.75) RN=35747-58-1 & DK 7404085 A & SE 7410216 A & NL 7411179 A & FR 2243195 A & AU 7472961 A & BE 819580 A	28
X	EP 2892 A1(IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 11.Jul.1979(1.07.79) RN=35747-58-1, 72115-09-4 & US 4191775 A & CA 1123008 A & ZA 7806781 A & AU 7842200 A & AT 7808742 A & IL 56155 A & DK 7805569 A & FI 7803820 A & NO 7804211 A & ES 476049 A & JP 54-95519 A	28
X	EP. 594019 A1(BAYER A.G.) 27.Apr.1994(27.04.94) RN=50670-64-9 & DE 4319041 A & AU 9347541 A & NO 9303591 A & CA 2108814 A & IL 107333 A & FI 9304646 A & ZA 9307853 A & CN 1089260 A & JP 6-199838 A & HU 65819 A & US 5596006 A & US 5863930 A	28
X	EP 797980 A1(WELLA A.G.) 1.Oct.1997(01.10.97) RN=197382-76-6, 197382-87-9 & DE 19612506 A & JP 9-268170-A & US 5865856 A & BR 9701464 A	28
X	WO 98/28269 A1(THE DUPONT MERCK PHARM.CO.) 2.Jul.1998(02.07.98) RN=50670-64-9, 53312-81-5 & AU 9856020 A & EP 946508 A1 & CN 1246847 A & BR 9714073 A & JP 2001-509145 A & NO 9902633 A	28

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	US 4145364 A (MERCK AND CO., INC.) 20. Mar. 1979 (20.03.79) RN=53 312-81-5 (ファミリーなし)	28
X	EP 23569 A1 (THOMAE DR. KARL G. M. B. H.) 11. Feb. 1981 (11.02.81) R N=78252-09-2 & DE 2928352 A & DE 2949259 A & DE 3016651 A & DE 3016650 A & EP 63826 A2 & AU 8060362 A & ES 501882 A & ES 501883 A & ES 501884 A & NO 8403735 A	28
X	WO 98/18765 A1 (YOSHITOMI PHARM. IND., LTD.) 7. May. 1998 (07.05.9 8) RN=206885-34-9, 206885-35-0, 206885-36-1 & AU 9747230 A & EP 936217 A1 & CN 1240432 A & US 6015829 A	28
X	WO 98/45255 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 15. Oct. 1998 (15.10.9 8) RN=53312-81-5, 214623-57-1 & ZA 9802951 A & AU 9868900 A & EP 973730 A1 & BR 9808491 A & NO 9904877 A	28
X	WO 99/15505 A1 (FUJISAWA PHARM. CO., LTD.) 1. Apr. 1999 (01.04.99) RN=214623-57-1 & AU 9890038 A & EP 1017678 A1 & ZA 9808681 A	28
PX	WO 00/47558 A1 (YOSHITOMI PHARM. IND., LTD.) 17. Aug. 2000 (17.08. 00) RN=34595-33-0 etc. (ファミリーなし)	28

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をできる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲27, 28に記載された発明は化合物に関するものであるが、請求の範囲1に記載された化合物、また、請求の範囲27, 28の相互の化合物は重要な化学構造を共有するものとは認められない。したがって、請求の範囲1, 27, 28はそれぞれ別の3つの発明である。

さらに、請求の範囲1に記載された構造式で表される化合物は下記に列記される文献に記載されるように極めて多数が公知であり、該構造式で表される化合物群が重要な化学構造要素を共有するものとは認められない。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

上記第II欄で述べたように、請求の範囲1に記載された発明は单一性を有しないものであり、かつ、上に掲げるように極めて多数の文献に記載されるものであり、新規性を阻害する全ての文献を調査するのは極めて困難である。したがって、請求の範囲5に記載された置換基を有する化合物を中心に先行技術文献の調査を行った。